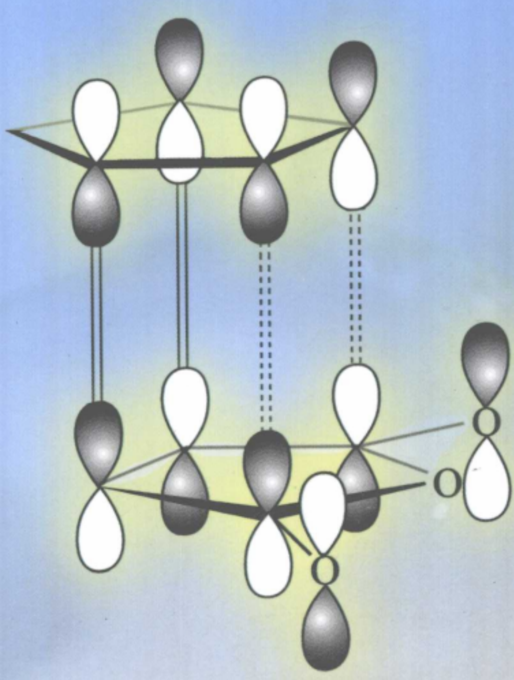
有机化学反应类型概论

GENERALITY ON THE TYPES OF ORGANIC CHEMISTRY REACTION

张湛赋 刘新民 郭丽华 编著



海洋出版社

责任编辑：阎　安
封面设计：常永刚

有机化学反应类型概论

YOUJI HUAXUE FANYING LEIXING GAILUN

ISBN 7-5027-6341-4

ISBN 7-5027-6341-4/O·80

定价：48.00元

O621.25
Z240.1

有机化学反应类型概论

Generality on the Types of Organic Chemistry Reaction

张湛赋　刘新民　郭丽华 编著

海洋出版社

2005年·北京

内 容 摘 要

本书是为适应面向21世纪高等理科教育课程结构和教学内容体系改革的需要而编写的。本书在学生已有知识（《有机化学基础》）的基础上，将重要的有机化学反应按其反应途径进行分类（融反应键重排性质分类于其中）研究，并着重从它们的反应历程、反应规律、反应条件、反应立体化学实验以及有机化学合成方法学等方面加以探讨和提高。全书共分6章：第1章一般原理；第2章取代反应，第3章消除反应；第4章加成反应；第5章重排反应；第6章周环反应。全书内容丰富，取材新颖，在每一章的描述中，都首先清晰而精练地概括出基本概念和基本反应，然后用现代理论详细加以解说，并辅以精选的习题以求深化。

本书可供化学专业作为《有机化学》（二）或高年级学生选修课程的教材，也可供理工科化学化工专业高年级学生、研究生以及研究有机化学的人员阅读、参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机化学反应类型概论/张湛赋等编著. —北京：海洋出版社，2005.8
ISBN 7-5027-6341-4

Ⅰ.有… Ⅱ.张… Ⅲ.有机化学–化学反应–概论 Ⅳ.0621.25

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第055741号

责任编辑：阎 安
责任印制：刘志恒

海洋出版社 出版发行
http://www.oceanpress.com.cn
(100081 北京市海淀区大慧寺路8号)
北京媛明印刷厂印刷 新华书店发行所经销
2005年8月第1版 2005年8月北京第1次印刷
开本：787×1092 1/16 印张：23
字数：600千字 印数：1～1000册
定价：48.00元
海洋版图书印、装错误可随时退换

记住：你在学校中学到的许多珍贵知识，都是前辈的成果，是世界各国人民呕心沥血、辛勤劳动的产物。现在这一切作为遗产传给了你，望你予以继承、珍惜和丰富，并在有朝一日又可靠地传给后人。这样，我们这些凡人就在这种共同创造的永恒业绩中获得永生。

A. 爱因斯坦

前　言

本书是为适应面向21世纪高等院校理科教育课程结构和教学内容体系改革的需要而编写的，可供化学专业作为《有机化学》（二）或高年级学生选修课程的教材，也可供理工科化学化工专业高年级学生、研究生以及研究有机化学的人员阅读、参考。

本书内容体系的编排，是在学生已有知识（《有机化学基础》）的基础上，将重要的有机化学反应按其反应途径进行分类（容反应键重排性质分类于其中）研究，并着重从它们的反应历程、反应规律、反应条件、反应立体化学实验以及有机化学合成方法学等方面加以探讨和提高。其特点是：

1. 本体系采用的教学方法是把诸多有机化学反应现象综合为功能单元的一种系统，其性质不是来源于它的各个部分，通俗地说，是整体大于各部分的总和。因此，本书需要《有机化学基础》知识作为基础，而通过本书的学习，又使学生对《有机化学基础》知识得到巩固，两者相互补益。

2. 在拓宽知识面和开阔学生视野的同时，进一步诱导和强化学生的思维定势，发展学生的潜在智能，以及解除学生在学习有机化学基础理论和基本反应中尚存的疑惑。

3. 在介绍各种重要的有机化学反应类型的同时，体现了自然科学的发展规律和科学研究的思想方法，加强了对学生以思维能力为核心的各种能力的训练和培养，包括由微观到宏观，由抽象到具体，由现象到本质的推理、判断能力；对有机化学知识之间内在联系的分析、归纳能力；对有机化学理论、规律的运用和迁移能力等。

4. 帮助学生进一步了解有机化学反应的概貌，并从中掌握自然科学的发展规律和科学研究的思想方法。对各种类型反应的形式、途径、形态、因素以及反应的范围和限制等都有一个全面的认识；哪些是明确的，哪些是模糊的，包括新理论对旧理论的革新和继承等等都要心中有数；对有机化学反应的发展方向也要有所了解。

5. 在介绍各种重要的有机化学反应和有机化学研究的基本方法的同时，体现人类在认识物质世界的过程中形成的正确的世界观和方法论，使学生的思想贴近化学家的思维方式，并通过活生生的历史事实看到有机化学方法论的特点，即实验、猜想、假设、直觉、对比、推理、理论模型的作用和所得结论又必须经过实践检验等，同时帮助学生在学习中潜移默化地建立起辩证科学的思维方法，培养学生在探索科学的道路上自觉地运用马克思主义的世界观和方法论去观察、分析和处理问题，使学生的素质得到全面提高。

本书的第1、4、6章由张湛赋撰写，第2章由郭丽华撰写，第3、5章由刘新民撰写。苏州大学沈琦教授在百忙中审阅了全部书稿，并提出许多宝贵意见，编者谨此表示诚挚的感谢！

限于编者的水平，书中缺点和错误在所难免，敬请读者批评指正。

编　者

2005年6月

目　次

第1章　一般原理

1.1 共价键

1.1.1 原子轨道

1926年，Erwin Schrodinger（薛定谔）根据量子力学理论，在物理学家Louis Victor de Broglie（德布罗意）于1924年把光的波粒二象性引伸到电子不仅呈现粒子性而且也有波动性的基础上，提出了一个将电子波动性与其能量联系起来的数学表示式，即Schrodinger波动方程式来描述电子的运动行为：

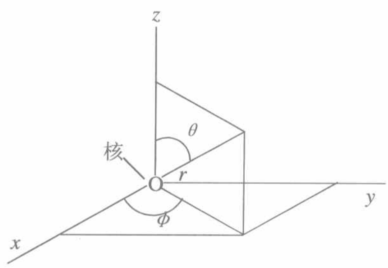
$$\frac{\partial^2 \Psi}{\partial X^2}+\frac{\partial^2 \Psi}{\partial Y^2}+\frac{\partial^2 \Psi}{\partial Z^2}+\frac{8\pi^2 m}{h^2}(E-V)\Psi=0$$

Schrodinger方程是复杂难解的二阶偏微分方程。这里列出Schrodinger方程仅为了指出其重要的定性特征：Ψ称为波函数（电子波的振幅）。上式中的m是电子的质量，V是电子的势能，h是Planck常数，E是电子处于状态Ψ时的总能量（等于势能与动能之和），前三项是与这个电子相关的波函数对x，y，z坐标的二阶偏微商。这个波动方程的解，就是要解出其中的E和Ψ（具体解法是结构化学上的事，本书用的是求解的结论）。而只有当能量E为一些特定的数值时，与之相对应的波函数Ψ才有确定的解，因此能量E和波函数Ψ具有一一对应关系。由于能量E跳跃式地升高或降低（即所谓能级的跃迁），因而使电子处于各种不同的运动状态Ψ中。波函数所代表的物理意义，是表示原子中电子的一个运动状态，这个波函数的平方Ψ^2，则表示以原子核为原点在以坐标x，y，z所规定的任何空间位置上出现电子的概率密度。把Ψ^2看做概率密度的解释是M.Born（玻恩）首先提出来的。对氢原子的体系，即原子核外只有一个电子绕原子核运动的体系，它的势能$V=-Ze/r$，其中Z为核电荷数或质子数（氢原子为1），$-e$为电子所带的负电荷，r为电子与原子核间的距离，它呈球对称性，其平时的坐标是球坐标（r, θ, ϕ），因此通过将直角坐标变换成球坐标后可求得对应于氢原子的最低能量轨道和更高能量轨道的Schrodinger方程的解(表1-1)，它们是以原子核为原点的极坐标的波函数。

原子中任一点发现电子的概率密度正比于该点轨道波函数的平方。基态时氢的单电子在1s轨道，$|\Psi_{1s}|^2$只是r的函数，s轨道是球形对称的。

氢原子的Schrodinger方程的解导致得出关于氢原子的结构的重要结论。在氢原子中，电子的基态或最低能态（n=1）的解Ψ_{1s}是一种没有波节的球形对称波形，它的电子密度立体图像显示出核外的电子密度是对称分布的。如果以$\Psi_{1s}{}^2$对离核距离r作图来表示空间某一点电子在单位体积内出现的概率密度，就可以得到如图1-1所示的图形。

表1-1 氢原子的波函数



$0<\theta<180°$
$0<\phi<360°$

n	l	m	轨道	ψ
1	0	0	1s	$\psi(1s)=\left(\frac{1}{\pi}\right)^{1/2}\left(\frac{Z}{a_0}\right)^{3/2}e^{-Zr/a}$
2	0	0	2s	$\psi(2s)=\frac{1}{4}\left(\frac{1}{2\pi}\right)^{1/2}\left(\frac{Z}{a_0}\right)^{3/2}\left(2-\frac{Z}{a_0}\right)e^{-Zr/a_0}$
2	1	±1	$2p_x$或$2p_y$	$\psi(2p_x)=\frac{1}{4}\left(\frac{1}{2\pi}\right)^{1/2}\left(\frac{Z}{a_0}\right)^{5/2}re^{-Zr/2a_0}\sin\theta\cos\phi$
2	1			$\psi(2p_y)=\frac{1}{4}\left(\frac{1}{2\pi}\right)^{1/2}\left(\frac{Z}{a_0}\right)^{5/2}re^{-Zr/2a_0}\sin\theta\sin\phi$
2	1	0	$2p_z$	$\psi(2p_z)=\frac{1}{4}\left(\frac{1}{2\pi}\right)^{1/2}\left(\frac{Z}{a_0}\right)^{5/2}re^{-Zr/2a_0}\cos\theta$

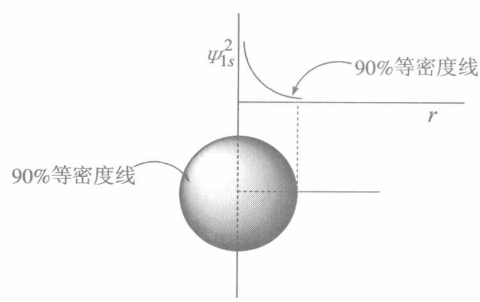


图 1-1 氢原子的 1s电子云的概率密度截面图

从图1-1 可以看出，氢原子中1s电子经常出现在核外空间的一个球形区域，概率密度最大的区域接近于原子核，并随着r 值的增加，电子密度以指数关系减小。因此，处于基态的电子几乎“弥散”于无穷远处（整个原子），并非局限于离核一定距离的 Bohr 轨道半径a_0处。原子中的一个电子可以设想为一种密度逐点改变的电子云。电子的不同能态及其相应的波函数具有不同的电子分布形状及不同的密度图像。描述原子中一个电子在空间某一位置出现的几率数学表达式，称为原子轨道。一定的波函数描述电子一定的运动状态。例如，Ψ_{1s}，Ψ_{2s}，Ψ_{2Px}，Ψ_{2Py}，Ψ_{2Pz}，…分别表示电子处于不同的运动状态。处于 Ψ_{1s} 状态下的电子轨道称为 1s 轨，它是一个以原子核为中心的球体，具有最低的能量，其电子在空间出现的概率密度分布是球形对称的。1s 轨道图形的界面（即等密度面，包含90% 到95% 的时间内电子经常出现的区域界面）为球面，平面图为圆。图1-2 说明了用图形来表示氢原子1s 轨道的不同方

法。

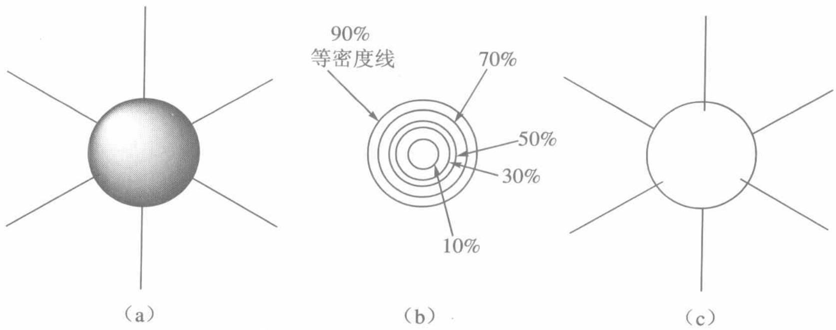


图 1-2　氢原子的基态波函数（1s轨道）的示意图

（a）1s 态的电子密度分布图；（b）表示不同区域等密度线，在这些区域内电子出现概率的百分数为一定值，概率约 32% 的虚线相 当于 0.0529 nm 的 Bohr 半径 a_0；（c）1s 态轨道界面图

设想把由1s 轨道所表示的空间分成一系列均匀而薄的同心球壳，每一层壳以dr的微小距离与其他壳层彼此隔开（类似洋葱头的那种层状），电子在半径为r的壳层与半径为r+ dr的壳层之间（相当于每一层洋葱的体积）出现的概率称为径向概率。通过在一系列很薄的球壳里氢的 1s 电子出现的概率对球壳半径 r 作图（图1-3），发现电子在球壳里的概率，即 r+ dr间的概率在原子核趋于零，而在离核某一距离Bohr 半径 $r = a_0$ 处有最大值。它表明在 $r = a_0$附近的球壳里出现电子的概率比任何其他别的地方同样厚的球壳里电子出现的概率大。

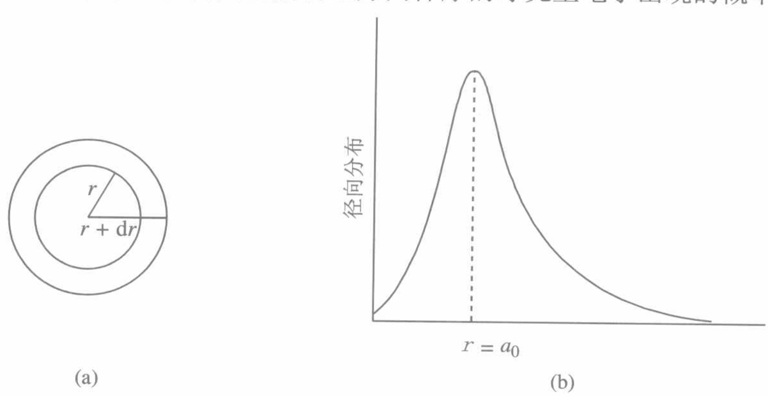


图 1-3　氢的 1s 电子出现的概率对球壳半径 r 作图

（a）距离为 r 的薄球壳；（b）1s 电子云的径向分布图

值得注意的是，图1-1 表示在原子核附近电子概率密度最大，而图1-3 的概率径向分布最大却是在 Bohr 半径 $r = a_0$ 处，在原子核处接近于零，即在原子核附近电子的概率接近于零。这是因为，尽管概率密度（$\psi_{1s}{}^2$）随 r 增加而下降，但薄壳体积却随r的增加而增大。这一体积的增大足以抵偿 Ψ^2 以指数关系的减小，故径向概率增加。但r值很大时，Ψ^2 的减小更为重要，径向几率随着 Ψ^2 的趋近于零而趋近于零。

径向分布图和通常的 Ψ^2 的意义不同，它的着眼点是描述电子离核出现概率的分布情况。

对应于 Ψ_{2s} 的氢原子的轨道称为2*s* 轨道，如图1-4 所示。2*s* 轨道也是呈球形对称的，但它包含一个球形波节。波节就是发现电子的概率很小（几乎为零）的空间区域。2*s* 轨道比1*s* 轨道大（不应认为1*s* 轨道是处于2*s* 轨道的“内部”，因为两个轨道是两个独立的波），具有较高的能量（电子与核间平均距离增大，使静电引力降低），并且2*s* 电子云有两个密度集中的区域。

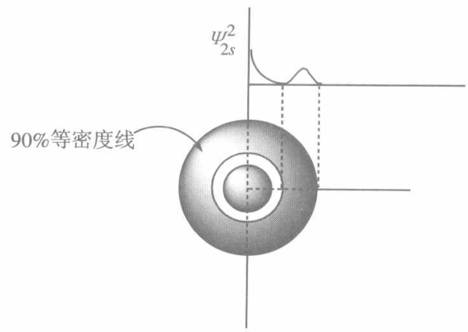


图 1-4 氢原子的 2*s* 电子云的概率密度截面图

对应于 Ψ_{2Px}，Ψ_{2Py}，Ψ_{2Pz} 的氢原子的三个轨道是能量相等（即简并）的轨道，称为 2*p* 轨道，如图1-5 所示。2*p* 轨道不是球对称的，而呈哑铃形状，并且每个2*p* 轨道都是沿着三个直角坐标轴之一取向，2*p* 轨道由两瓣组成，并被波节分开。对2*p* 轨道来说，波节就是 *xy* 平面。而更高能量的轨道，称为 *d* 轨道，其形状在这里不予考虑，因为它们在有机化学中并不重要。

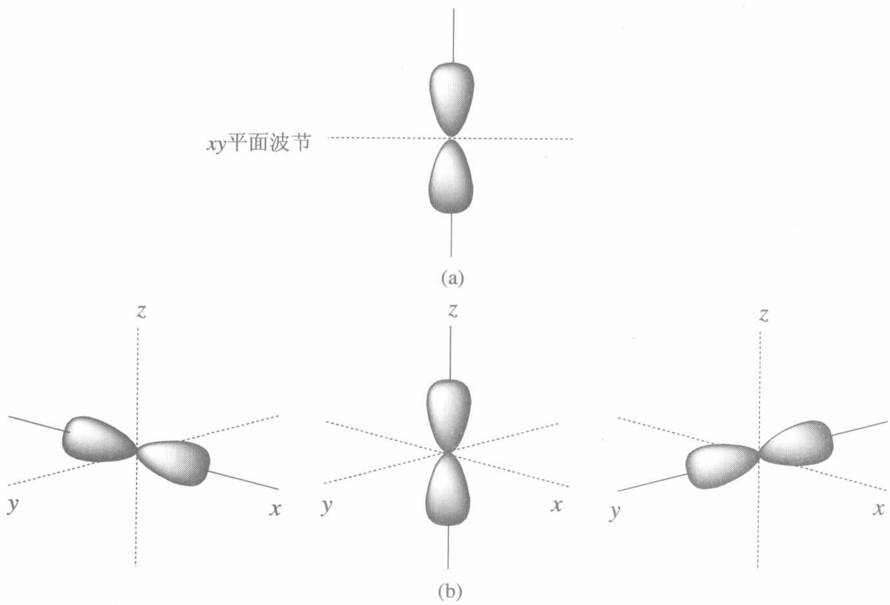


图 1-5 2*p* 轨道示意图

（a）一个 2*p* 轨道形状；（b）三个 2*p* 轨道的在空间的取向（每一个都与另外两个垂直）

在给定的氢原子中，任一瞬间的电子只是占据上述五个轨道中的一个，其余四个轨道只作为潜态存在。但是，电子能从适合于它的最低能级的轨道跃迁（跳）到较高能级的轨道（电子必须另外获得能量），也能从较高的能级移到较低的能级（放出必要的能量），当该现象出现时，以前占据的轨道便成为潜态。例如，当电子在1*s*轨道上时，称氢原子处于基态，当电子跃迁到高于1*s*轨道任一能级的轨道上时，该状态的氢原子就称为激发态。

1.1.2 原子的电子构型

原子的电子构型就是指各个电子能级排布的表达式。具有不同 *n*（主量子数）、*l*（角量子数）值的电子能级在原子中具有明显不同的能量，图1-6中示意地表示了原子中电子能级高低的近似次序。

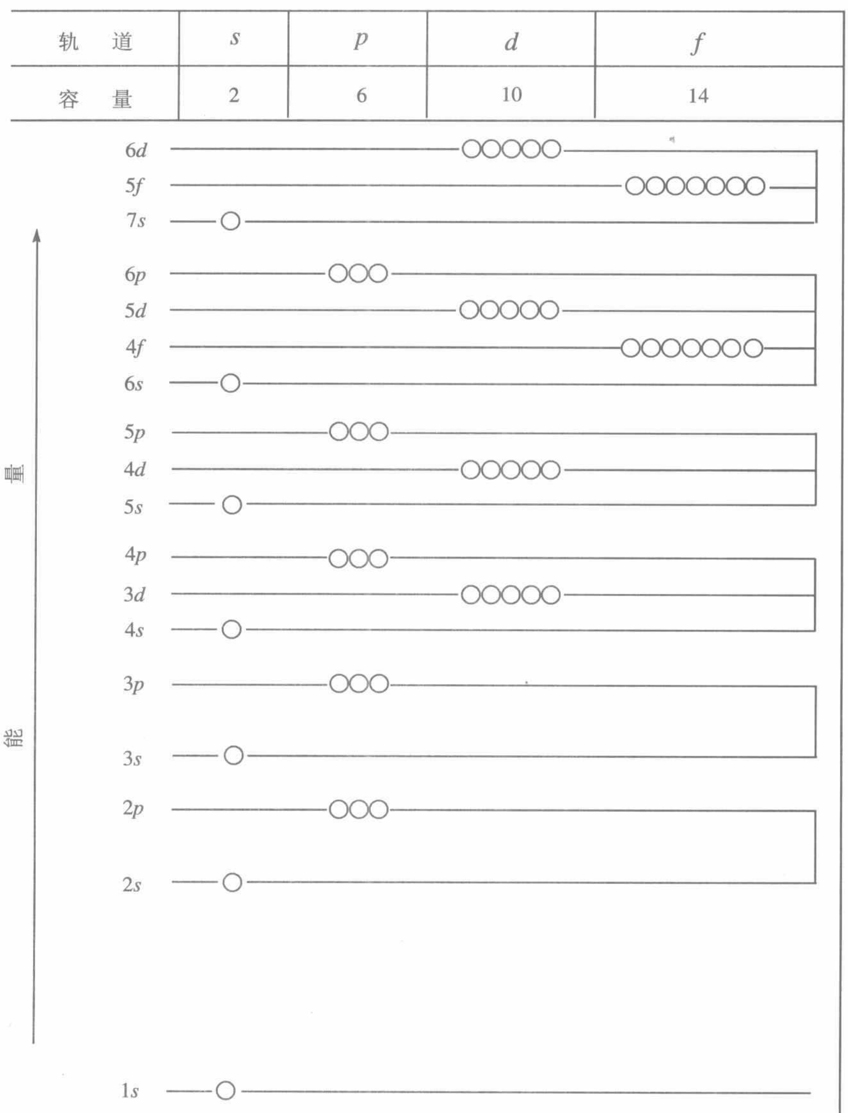


图1-6　原子轨道相对能级示意图

一般来说，原子中的电子是依照能量递增的次序占据相继能级的原子轨道上，通常占满一个能级后，再开始占据下一个能级，并且任何一个原子轨道上最多只能容纳两个自旋相反的电子（自旋相同的电子彼此排斥，不能共存于同一轨道中），即配对的电子[W.Pauli（鲍里）不相容原理]。因此，一个原子中的电子的可能排布方式（即原子的电子构型），是尽可能地优先占据能量最低的原子轨道（能量最低原理。能量低的原子轨道更靠近原子核，其中的电子受核的静电引力大，能量也低）如1*s*轨道，当1*s*轨道内充满两个自旋相反的电子后，再占据2*s*轨道。2*s*轨道和2*p*轨道同在第二电子层，由于2*s*轨道更靠近原子核（能量低），故电子首先占据2*s*轨道，待2*s*轨道充满之后，电子再占据2*p*轨道。但2*p*轨道有能量相同的三个简并轨道，即$2p_z$、$2p_x$和$2p_y$，对于这种情况，F.Hund（洪特）由光谱实验数据（非基于理论）总结出一个规则：在*n*和*l*相同的简并轨道上的电子排布，以自旋平行的电子数目最多的状态能量最低，亦即电子尽量地分占*m*（磁量子数）不同的轨道，且自旋平行（Hund规则）。因为电子要互相排斥，因而它们彼此尽可能地远离。例如，碳原子中的两个*p*电子，按Hund规则应该分占两个不同的*p*轨道，且自旋平行，而不能同占其中的一个*p*轨道（当一个轨道中已有一个电子时，它对第二个电子的填入有库仑排斥作用，若要在该轨道中填入第二个电子，就必须供给一定的能量以克服这种排斥作用，这个能量叫做电子配对能）；氮原子中的三个*p*电子应该分占三个*p*轨道，并取相同的自旋方向（见表1-2）。量子力学理论证明，*p*轨道上有三个电子以半充满的状态排布，符合能量最低原理，具有最大的稳定性。当三个*p*轨道均被一个电子分占后，第二个自旋相反的电子才能占据它们当中的任一轨道配对（见表1-2中的氧、氟和氖）。

表1-2　第一、二周期元素基态的电子排布及电子构型

电子排布				电子构型
主层	1	2		
亚层		*s*	*p*	
H	(↑)			$1s^1$
He	(↑↓)			$1s^2$
Li	(↑↓)	(↑)		$1s^22s^1$
Be	(↑↓)	(↑↓)		$1s^22s^2$
B	(↑↓)	(↑↓)	(↑)( )( )	$1s^22s^22p^1$
C	(↑↓)	(↑↓)	(↑)(↑)( )	$1s^22s^22p^2$
N	(↑↓)	(↑↓)	(↑)(↑)(↑)	$1s^22s^22p^3$
O	(↑↓)	(↑↓)	(↑↓)(↑)(↑)	$1s^22s^22p^4$
F	(↑↓)	(↑↓)	(↑↓)(↑↓)(↑)	$1s^22s^22p^5$
Ne	(↑↓)	(↑↓)	(↑↓)(↑↓)(↑↓)	$1s^22s^22p^6$

量子力学理论也指出，原子中各电子层轨道上的电子排布全充满或全空状态的电子构型具有较低的能量和较大的稳定性。例如惰性气体 He 具有 $1s^2$ 的电子构型，Ne 具有 $1s^2 2s^2 2p^6$ 的电子构型（见表1-2），它们的各电子层轨道完全充满电子，即具有“八隅体”稳定的电子构型（He 有 2 个电子，Ne 有 8 个电子）。

1.1.3 分子轨道

在分子轨道法中，认为分子的化学键是两个原子的原子轨道相互重叠的结果。当化学键形成时，相互重叠的两个原子轨道被同样数目的新轨道——分子轨道所代替（此时原有的原子轨道消失），并且分子中的原子不再保持独自的个性，每一分子轨道相应于一特定的能量（有时几个分子轨道具有相同的能量，称为简并轨道）。在分子轨道中，价电子的分布（填入）方式类似于电子在原子中的分布方式，即每一个分子轨道最多只能容纳两个自旋反平行的电子（Pauli 原理）；当能量较低的空分子轨道填满两个电子后，再填入能量较高的分子轨道（能量最低原理）；当两个电子填入两个等能量的空分子轨道时，每个电子进入一个分子轨道，得到两个半充满的分子轨道（Hund 规则）。当一个分子受到电子学方法激发时，一个电子就从稳定轨道（一般是最高占据的轨道）移到一个能量更高的或半充满的轨道。分子轨道半充满电子在能量上没有全充满电子有利。

一个分子的分子轨道，类似于组成该分子的原子的原子轨道。所不同的是，在分子轨道中每一个电子在两个原子核的平均势场（核和其余电子）中运动（即围绕两个原子核运动），而不是定域在任一单个原子的周边。由于分子轨道是两个原子轨道的线性组合，所以通过原子轨道的已知形状，可以近似地推测分子轨道的形状。例如两个原子的 $1s$ 轨道的线性组合（相加或相减）可以得到两个分子轨道，其中一个分子轨道来自于原子轨道重叠部分的加合（产生原子间的高电子密度），其能量比原来的原子轨道能量低，称为成键轨道；另一个分子轨道来自于原子轨道重叠部分的相减差（原子间的电子密度几乎为零），其能量比相应的原子轨道的能量高，称为反键轨道。图1-7 为由两个 $1s$ 轨道线性组合形成两个分子轨道的过程及图形。

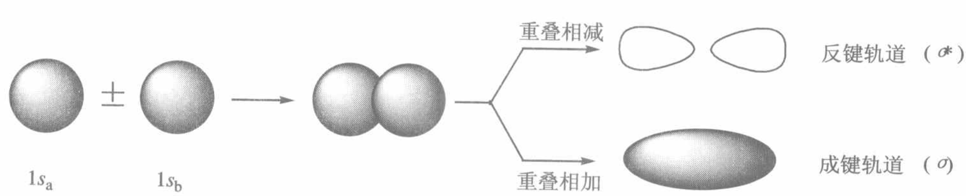


图 1-7　由两个 $1s$ 轨道结合形成的分子轨道示意图

可以看出，成键轨道包括在空间两核之间的区域，它的能量比任何一个原子轨道的能量都低，因此电子处于该轨道的分子比单一的原子稳定（电子同时受两个核的吸引力）。反键轨道不包括在空间两核之间的区域，电子在核间（有一节面）出现的概率极小，而浓集在“分子”两端较多，并且两核彼此屏蔽的程度不如单独的原子，因此比原子轨道更不稳定，故不能成键。上述成键轨道的电子密度的中心在两核的公共轴上，称为 σ 轨道，这样的键称为 σ

键，对应的反键轨道以 σ^* 表示。

由两个 2*s* 轨道线性组合得到的两个分子轨道同上述情况是一样的。

由 *p* 轨道组合可以产生 σ 或 π 分子轨道，如图 1-8 所示。

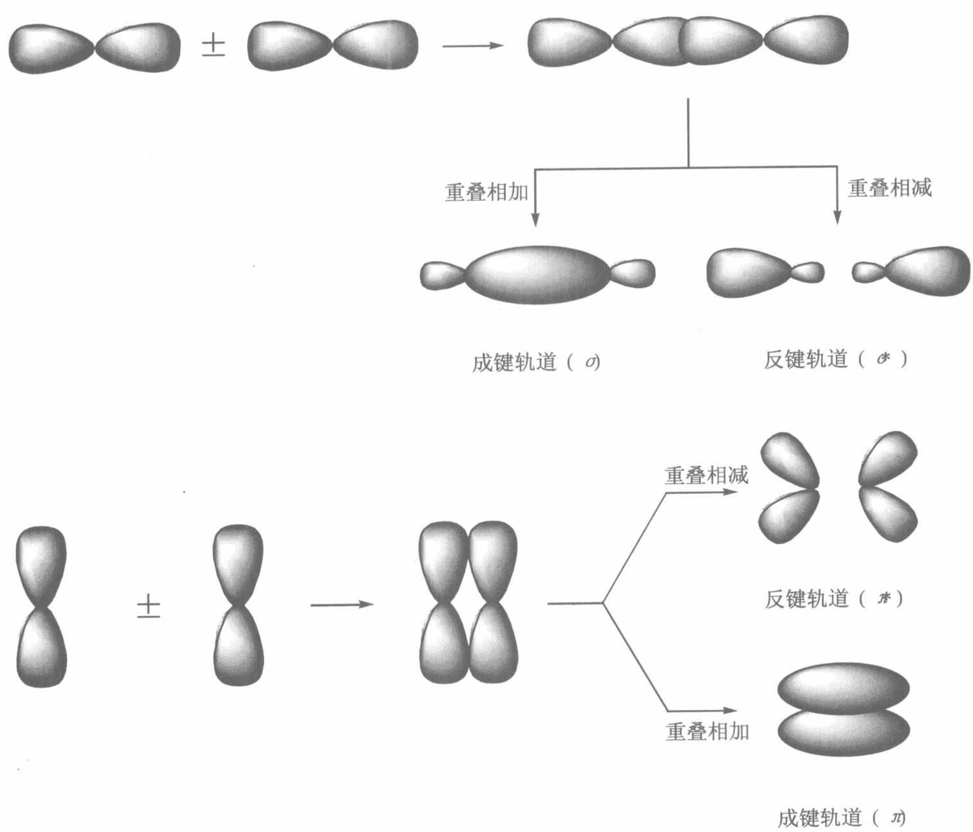


图 1-8　两个原子的 *p* 轨道组合得到的分子轨道示意图

在图1-8 中，两个 p_x 原子轨道组合时形成的两个分子轨道都对称于 *x* 轴，其中能量较低的一个是成键 σ 轨道，另一个能量较高的是反键 σ^* 轨道。它们的“形状”与图1-7 所示的 σ 轨道相似。p_y（或 p_z）原子轨道组合形成的两个分子轨道，其能量较低的称为成键 π 轨 道，另一个能量较高的称为反键 π^* 轨道。在 π 分子轨道中，核间电子密度较高，并密集在 σ 键 轴的上方和下方，而在 π^* 分子轨道中，有一个通过两核间的节面，节面上的电子密度为零。

原子轨道组合成分子轨道还常常用能级图来表示。氢分子和氦离子的能级图如图1-9　和图 1-10 所示。

二氦离子 He_2^+ 是一个三电子体系。由于一个分子轨道仅能容纳两个电子，故第三个电子必须进入 σ^* 分子轨道。但该轨道的能量比He 原子轨道高，因而在 σ^* 分子轨道中放入一个电子代表一种能量耗损（成键与反键作用部分抵销），造成体系较不稳定。对比之下，He_2 分 子中的四个1*s* 电子将充满在成键及反键轨道中，结果成键和反键作用彼此抵销，使得净键数目

为零，因而氦分子He_2并不存在。

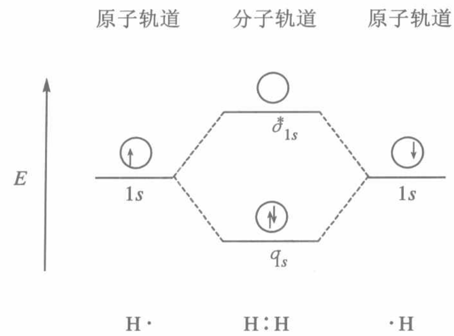


图 1-9　氢分子的分子轨道能级图
两个氢原子的电子以自旋反平行方式排布在成键轨道上配对，这就是氢分子的基态，它比两个单独的氢原子稳定

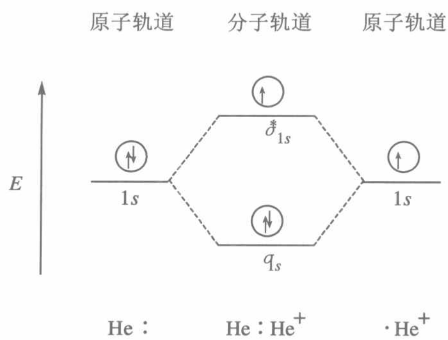


图 1-10　二氦离子的分子轨道能级图

分子轨道理论基本要点：

①能量相近的原子轨道(atomic orbitals，简称AO)可以组合成分子轨道(molecular orbitals，简称MO)，由原子轨道组合成分子轨道时，原来在原子轨道上运动的电子将转到由原子轨道相互重叠而形成的分子轨道中。分子轨道是描述整个分子中价电子状态的函数，即分子波函数，记为ψ_m。

②同原子轨道一样，分子轨道中的电子按 Pauli 原理、能量最低原理和 Hund 规则的要求，逐个纳入分子轨道中。分子轨道由原子轨道的线性组合而成，两个原子轨道的线性组合(LCAO，即 linear combination of atomic orbitals)可以产生两个分子轨道：

$$\Psi_1 = \psi_1 + \psi_2$$

$$\Psi_2 = \psi_1 - \psi_2$$

其中 Ψ_1 和 Ψ_2 分别表示两个分子轨道的波函数，ψ_1 和 ψ_2 分别表示组成分子轨道的两个原子轨道的波函数。在 Ψ_1 中，ψ_1 和 ψ_2 符号（位相）相同，核间的波函数值增大，即核间的电子密度增大，可以形成稳定的共价键，这种分子轨道称为成键轨道。在 Ψ_2 中，ψ_1 和 ψ_2 符号（位相）相反，核间的波函数值减少，不能形成稳定的共价键，这种分子轨道称为反键轨道。成键轨道的能量比原子轨道的能量低，反键轨道的能量比原子轨道的能量高。例如，两个氢原子的1*s* 轨道线性组合可以得到两个分轨道，其中一个分子轨道中的能量比原来的原子轨道低，为成键轨道，另一个分子轨道的能量比原来的原子轨道高，为反键轨道（见图1-9）。

在两个氢原子形成氢分子的过程中，两个电子从氢原子的1*s* 轨道转入氢分子轨道 Ψ_1 时，核间电子密度很大，对两核的吸引力使体系的能量降低，有促进形成共价键的作用，这就是氢分子比氢原子稳定的原因。反之，两个电子如果从1*s*轨道转入氢分子轨道 Ψ_2 时，核间电子密度很小，两核间的排斥作用使体系能量增高，故不能形成稳定的共价键，并且自动离解为两个分立的氢原子。因此，在只能容纳不同自旋电子的分子轨道中，电子总是首先占据能量最低的分子轨道，即成键轨道。在成键时，原子轨道重叠越多，则生成的键越稳定。

③原子轨道组成分子轨道还必须满足三个条件：(a) 组成分子轨道的两个原子轨道必须能量相近；(b) 两个原子轨道重叠时必须有一定的方向，以达到最大限度的重叠；(c) 组成分子轨道的原子轨道的对称性必须匹配。

1.1.4 价键理论

1916 年，美国化学家G.N.Lewis（路易斯）首先提出了共价键是由共用电子对而形成的，从而建立了经典的共价键理论。这一理论的基础是经典的静电理论和原子间公有电子满足“八隅规则”(即原子外层满足八电子的惰性气体结构)。运用该理论虽然曾经解释过大量的事实，但它对共价键的方向性和许多与八隅规则相矛盾（有些中心原子最外层电子数超过8 个的化合物仍然相当稳定，如PCl_5等）的事例却无法解释。为了解决 Lewis 共价键理论的缺陷，1927 年德国化学家W.Heitler(海特勒) 和F.London（伦敦）把量子力学理论应用到分子结构中（如处理氢分子问题）后，首次成功地对两个氢原子相互作用的能量作为它们之间距离的函数计算，解决了两个氢原子共用一对电子比两个孤立的氢原子要稳定得多的问题。后来，1930 年，美国化学家 L.Pauling（鲍林）及J.Slater（斯莱特）等人又发展了这一成果，建立了现代价键理论（valence bond theory），简称VB 法，又叫电子配对法。1932 年，德国化学家Hund 和美国化学家R.Millikan（密立根）提出处理共价键的另外一种方法，即分子轨道理论（molecular orbital theory），简称MO 法。这两个理论虽然已经成功地被应用于说明一些分子的性质，但它们都在随新的发现而不断地更新。在本书中，在 VB 理论和 MO 理论以及它们的改进之间，一般不作严格的区别。为了将有关化学键的一些概念联系起来，我们定性地使用来自不同理论的叙述术语。

（1）共价键的本质

孤立氢原子的电子构型（$1s^1$）有一个半充满的1*s* 轨道。如果两个氢原子彼此相距甚远，

它们之间并没有作用力。但当它们相互趋近时，并且它们所带的电子自旋相反，则每一个氢原子核便开始吸引另一原子的电子，此时两原子间的吸引力超过核与核，电子与电子间相互作用的库仑排斥力，体系的能量随r的减小而不断降低。当两个氢原子趋近到核间距离即键矩r为0.074nm时，电子运动的空间轨道发生重叠，此时一个氢原子的核与另一个氢原子的电子之间的吸引力与两个氢原子的核及两个氢原子的电子之间的排斥力达到平衡，体系的能量降到最低，其值$D = 436$kJ/mol，于是便形成了氢分子。而最低的能量D就是氢分子的键能，为氢分子的最稳定状态。如果试图使两个氢原子再度靠近，由于两核距离缩短，则排斥力显著增加，而能量急剧上升，导致氢分子分裂成两个分立的氢原子，如图1-11中的曲线E_A所示。如果两个氢原子的电子自旋是相同的，根据Pauli原理，原子间的相互作用永远排斥，r越小，则体系能量越高（见图1-11中的曲线E_B），因此不可能形成稳定的分子。

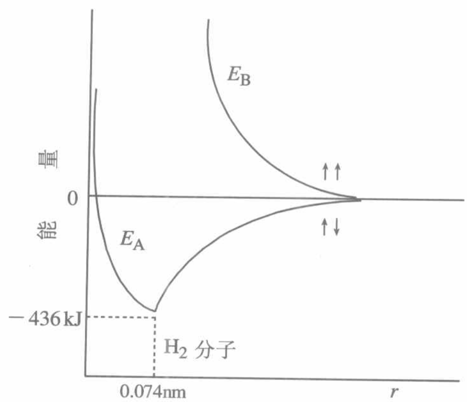


图1-11　两个氢原子相互作用能量曲线

由于两个氢原子形成氢分子后，电子占有的空间缩小，因而在两个氢核之间两个电子的Lewis表示法（H—H）是过分简化了的表示氢分子的方法。

从图1-11可以看出，两个分立的氢原子能够形成稳定的氢分子的根源是具有最低的能量，导致最低能量的主要因素是静电引力，这就是共价键的本质。

（2）价键理论的基本要点

价键理论是Heitler和London处理氢分子问题的推广，其基本要点如下：

①如果两个原子各有一个未成对的电子并且自旋相反（↑↓），则可互相配对形成共价单键，例如H—F，因为氟原子的电子构型是：$1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^1$，这表明它有一个未成对的电子，所以可以和氢原子的未成对电子（$1s^1$）配对形成共价单键。如果两个原子各有两个或三个未成对的电子，则能俩俩配对形成共价双键和共价叁键，例如氮原子的基态电子构型为$1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$，它有三个未成对电子，可以形成氮氮叁键。氦原子没有未成对电子，两个氦原子接近时不能形成共价键。如果电子自旋方向相同，不能形成稳定的共价键。

②如果一个原子的未成对电子已经配对成键，就不能再与其他原子的未成对电子配对成键，因此共价键具有饱和性。

③共价键的形成可以看做是两个未成对电子的原子轨道重叠的结果，因此原子轨道重叠越多（最大重叠原理，Pauling 于1931 年提出），所形成的共价键就越稳固，这就是共价键的方向性，如图1-12 所示

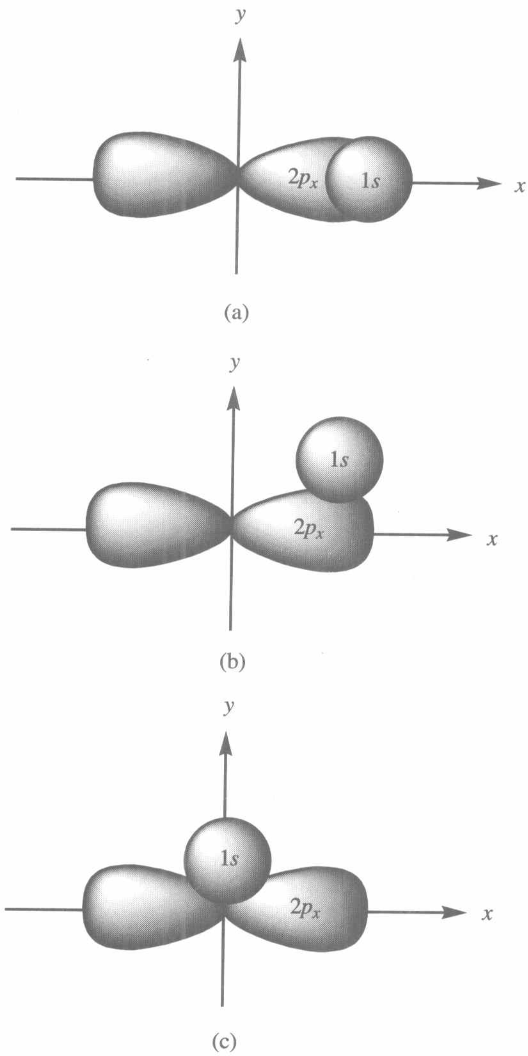


图 1-12　共价键的方向性

（a）重叠较多；(b)、(c) 重叠较少

（3）共价键的极性、电负性和偶极矩

相同两个原子结合形成的共价键（如 H —H 和C1 —C1），由于两个原子核分享成键电子（图1-13），因此没有极性。这样的共价键叫做非极性共价键。而两个不同的原子结合形成的共价键，由于成键原子的电负性（电负性是元素的原子在分子中吸引电子的能力—Pauling，1932 年）不同（见表1-3 和表1-4），成键电子的分享并不均等，即电负性较大的原子附近电子密度比较富集，而电负性较小的原子附近电子密度则比较稀少，即共价键电子

表1-3 有机化合物中常与碳原子连接的元素电负性(Pauling)

H						
2.1						
Li	Be	B	C	N	O	F
1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl
0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.5	3.0
						Br
						2.8
						I
						2.5

表1-4 某些基团的电负性

CH_3	CH_2Cl	Cl_3	CBr_3	$CHCl_2$	CCl_3	CF_3	OH
2.30	2.47	2.50	2.57	2.63	2.79	3.29	3.5

密度分布失去了平衡，结果产生键偶极，这种电子概率密度分布不对称的共价键称为极性共价键。例如在HF分子中，成键电子由氢和氟所分享，但由于氟的电负性大于氢的电负性，因而成键电子按平均计，偏向氟而远离氢（见图1-14），使氟原子附近的电子密度较多些，氢原子附近的电子密度较少些，结果H—F键便出现电荷分离，即氢核带有部分正电荷，氟核带有部分负电荷。这种部分电荷可用下式表示：

$$\overset{\delta^+}{H}—\overset{\delta^-}{F}$$



图1-13 H_2中的电子密度

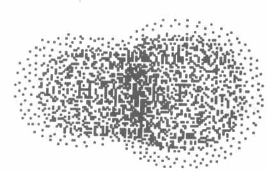


图1-14 HF中的电子密度

符号δ表示部分电荷的性质。存在电荷分离的分子，其正电中心与负电中心不相重合（即相隔一定距离），因而在空间构成一个偶极，这种分子可以描述为偶极子：氢原子的作用

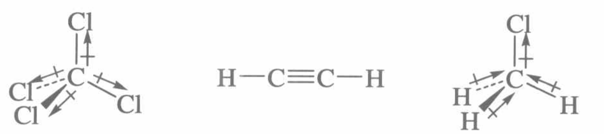
好似正极，而氟原子好似负极。偶极分子具有部分正电荷和部分负电荷，正（或负）电荷中心的电荷q（一个电子的能量）与正负电荷中心之间的距离d的乘积称为偶极矩，用μ表示：

$$\mu = q \cdot d$$

偶极矩μ的单位过去用D（德拜）表示，现在μ的法定单位为C·m（库仑米），1D=3.33564 × 10^{-30}C·m。偶极的方向一般用箭头表示，箭头所示方向是电负性较大的原子，即

H—F
$\longmapsto$

在简单双分子原子中，由于两个相同原子的电负性相同，即成键电子云对两个原子分布概率相等，正电中心与负电中心之间的距离d为零(正电中心与负电中心重合) 或q为 零 (分子没有净电荷)，所以分子的偶极矩为零，即没有极性。例如H_2、O_2、F_2 等。在两个不同原子组成的分子中，由于两个原子的电负性不同，即成键电子云对两个原子的分布概率不同，所以分子具有偶极矩。例如HF，μ=5.83 × 10^{-30}C·m（虽然d很小，但q很大）。在多原子组成的分子中，整个分子的极性是各个键的极性的向量和。例如：



μ= 0　　　μ= 0　　　μ= 6,.47 ×10^{-30}C m

综上所述，导致共价键产生极性的因素是元素原子的电负性，而共价键的极性可导致分子的极性，对分子的物理性质和化学反应性能都有一定的影响。

表 1-5 列出了一些共价键的偶极矩。

表1-5　一些共价键的偶极矩

键	μ /3.33564 × 10^{-30}C·m	键	μ /3.33564 × 10^{-30}C·m
H—H	0.00	Cl—H	1.03
F—F	0.00	C—N	1.15
C—H	0.40	C—O	1.50
N—H	1.31	F—H	1.75
O—H	1.50		
S—H	0.68		

1.1.5 碳原子轨道的杂化

对组成有机化合物分子的主要元素碳原子来说，其基态电子构型是$1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$。碳原子的这种电子排布，可以预计它可能是二价元素。然而，碳在几乎所有的碳化合物中都是四价的，并且是等效的（例如在CH_4或类似化合物中）。为此，Pauling 和 Slater 于1931 年首先统一了共价键形成理论与实验结果的矛盾，提出了著名的轨道杂化理论：同一原子中能量相近的不同轨道可以混杂（渗透）起来，利用波函数的适当数学组合，重新组成完全等同的杂化

轨道。例如在碳中，2*s* 轨道和2*p* 轨道通过线性组合，可以得到与被组合的原子轨道数目相等的杂化轨道。但在组合过程中，一般都以两个基本步骤为基础：①涉及2*s* 轨道中两个配对电子中的一个激发到一个未被占用的2*p* 轨道上，即一个电子从基态跃迁到激发态（激发需要能量，可从形成两个增加的共价键时放出的能量得到补偿）；②如果含有一个电子的2*s* 轨道与三个在此时都含有一个电子的2*p* 轨道组合（即杂化），则可以形成四个等效的成键杂化轨道。它们不再具有 *s* 轨道球对称形和2*p* 轨道的哑铃形，而具有1/4*s* 和3/4 *p* 的特征，因此叫做sp^3杂化轨道，如图1-15 所示。

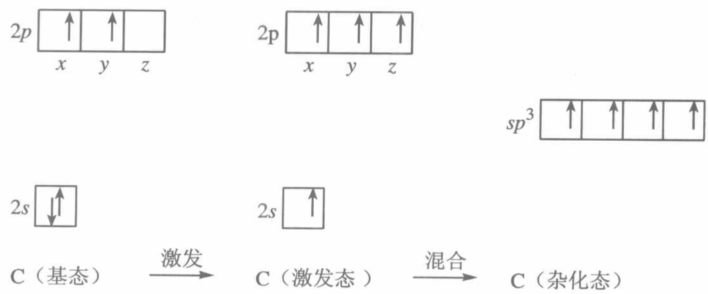


图 1-15 碳原子轨道的sp^3杂化

由于 2*p* 轨道与 2*s* 轨道杂化后，波相与 2*s* 轨道相同的一半增大，相反的一半缩小，因此sp^3杂化轨道的角度分布图在某一方向上比 *p* 轨道大得多，它能更有效地与其他原子的原子轨道重叠，从而使成键能力增强。此外，量子力学计算结果表明，四个sp^3杂化轨道形状完全相同，其角度分布的极大值分别指向四面体的四个顶角，四个sp^3杂化轨道排布在碳核的周围，任何两个sp^3杂化轨道与碳核之间形成的键角都是109.5°它们的这种空间几何构型使成键电子相距最远，排斥能最小，体系能量最低，形成的分子最稳定。图1-16 表示了四个sp^3杂化轨道的形状、空间几何构型及与氢原子轨道重叠形成CH_4分子的情形。

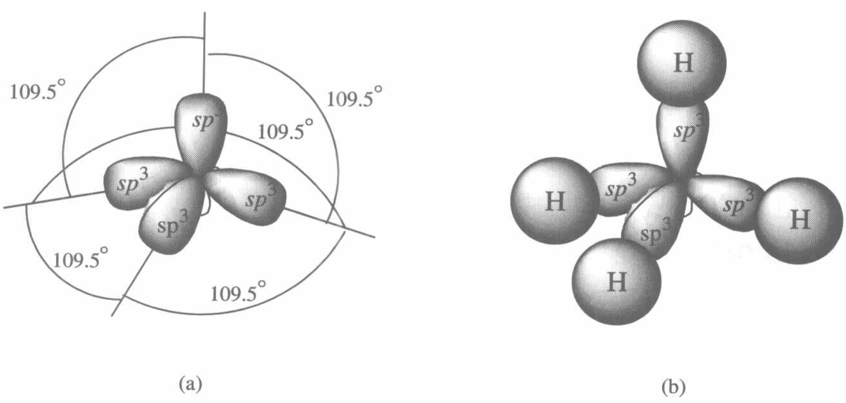


图 1-16 sp^3杂化轨道形状及在CH_4分子中生成四个等效C—H 键的示意图

杂化与成键是一个同时发生的过程，即碳原子轨道的 sp^3 杂化发生在氢原子的单电子原子轨道与其靠近之际。

在碳原子的激发态中，如果一个2*s*轨道和两个2*p*轨道组合，则得到三个能量相同的sp^2杂化轨道，碳原子上余下的电子仍然留在2*p*轨道上。在sp^2杂化碳原子中，其几何形状与sp^3杂化碳原子不同，三个sp^2杂化轨道占据同一平面，两个sp^2杂化轨道轴间角为120°，未杂化的2*p*轨道垂直于由三个sp^2杂化轨道所规定的平面，如图1-17所示。

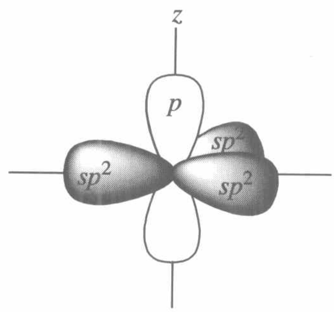


图1-17　碳原子的三个sp^2杂化轨道和一个未杂化的*p*原子轨道

如果一个2*s*轨道和一个2*p*轨道杂化，可以得出两个能量相同的*sp*杂化轨道，余下的两个电子留在未杂化的两个2*p*轨道中。*sp*杂化碳原子的几何形状既不同于sp^3杂化碳原子，也不同于sp^2杂化碳原子。两个*sp*杂化轨道都沿同一轴向彼此以180°相分离，而两个2*p*轨道则沿另一对轴定向，彼此相互垂直，也与*sp*杂化轨道垂直，如图1-18所示。

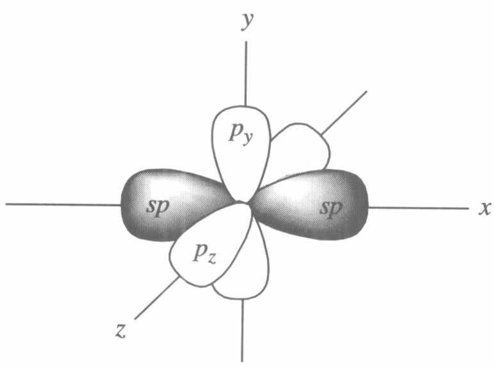


图1-18　碳原子的两个*sp*杂化轨道和两个未杂化的2*p*原子轨道

以sp^3、sp^2和*sp*方式杂化的碳原子是构成有机化合物碳骨架的结构单元，关于它们成键的各种结构类型，在基础有机化学课程中已进行详细讨论。

1.1.6 共价键的键长、键能、键角

（1）键长

形成共价键的两个原子核间的排斥力和成键电子对与两个原子核的吸引力达到平衡时的距离称为键长（bood length）。键长的单位通常用nm表示。同一类型的共价键在不同的化合物中键长可能稍有不同。两个原子间的共价键数越多，其键长越短。表1-6和1-7列出了一些常见共价键键长和不同化合物中C—C单键的键长。

表1-6　一些常见共价键的键长（nm）

键	化　合　物	键　　长
H—H	H—H	0.074
F—F	F—F	0.142
Cl—Cl	Cl—Cl	0.198
I—I	I—I	0.269
C—H	CH_3—H	0.109
C—C	CH_3—CH_3	0.154
O—H	CH_3O—H	0.097
N—H	NH_2—H	0.109
C—Cl	CH_3—Cl	0.178
C—Br	CH_3—Br	0.190
C—I	CH_3—I	0.214
C—N	CH_3—NH_2	0.147
C—O	CH_3—OH	0.141
C═C	CH_2═CH_2	0.133
C≡C	CH≡CH	0.120
C═O	$(CH_3)_2$═O	0.122

表 1-7　在不同化合物中的C—C单键键长（nm）

化　　合　　物	键　　长
CH_3—CH_3	0.154
CH_3—CH═CH_2	0.151
CH_2═CH—CH═CH_2	0.148
CH_2═CH—C≡CH	0.146
CH_3—C≡CH	0.143
CH≡C—C≡CH	0.137

（2）键能

两个原子形成共价键时所放出的能量（为负值）或完全离解两个键合的原子时所吸收的能量（为正值）称为键能（bond energy）。键能是衡量共价键强度的物理量。共价键强度越大，断裂时所需要的能量就越大。断裂分子中某一个共价键时所需要的能量称为键的离键能（bond dissosiation energy）。但在多原子分子中，每个共价键的离解能是不相同的，既使是同一类型的共价键，其离解能也不尽相同。例如，在甲烷分子中有四个相同的C—H 键，但依次离解每一个 C—H 键时所需能量并不相同：

$$CH_3{-}H \longrightarrow \cdot CH_3 + H\cdot \qquad \Delta H=435.1\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\cdot CH_2{-}H \longrightarrow \cdot\dot{C}H_2 + H\cdot \qquad \Delta H=439.3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\cdot\dot{C}H{-}H \longrightarrow \cdot\dot{\underset{\cdot}{C}}H + H\cdot \qquad \Delta H=447.7\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\cdot\dot{\underset{\cdot}{C}}—H \longrightarrow \cdot\dot{\underset{\cdot}{C}}\cdot + H\cdot \qquad \Delta H=338.9kJ\cdot mol^{-1}$$

因此，多原子分子中同类型共价键的键能一般是指各个键离解能的平均值，如甲烷分子中C—H键的键能是四个C—H键的离解能的平均值，即

$$\frac{435.1+439.3+447.7+338.9}{4}=415.3kJ\cdot mol^{-1}$$

而多原子分子的键能等于有关键能的总和，例如：

$$CH_4 \longrightarrow 4H + C（气） \qquad \Delta H = 1661.2kJ\cdot mol^{-1}$$

键能一般由分子的燃烧热间接求出，先由分子的燃烧热计算出分子的气化热，再由气化热计算出键能。

一些常见共价键的键能见表1-8。

表1-8 一些常见共价键的键能（kJ·mol⁻¹）

键	化合物	键能	键	化合物	键能
C—H	CH_3—H	415.3	C—I	CH_3—I	217.6
C—C	CH_3—CH_3	345.6	H—H	H—H	435.1
C—N	CH_3—NH_2	304.6	O—H	CH_3O—H	462.8
C—O	CH_3—OH	357.7	C═C	CH_2═CH_2	610.0
C—F	CH_3—F	485.3	C≡C	CH≡CH	835.1
C—Cl	CH_3—Cl	338.9	C═O	CH_2═O	736.4
C—Br	CH_3—Br	284.5		$(CH_3)_2C$═O	748.9

（3）键角

分子中两个共价键间的夹角称为键角（bond angle）。例如甲烷分子中每两个C—H共价键的键角都是109.5°。

需要指出的是，分子的结构不同，键角也有差异，例如丙烷分子中的C—C—C键角是112°，而不是109.5°。

1.2 共价键的断裂方式和有机化学反应类型分类

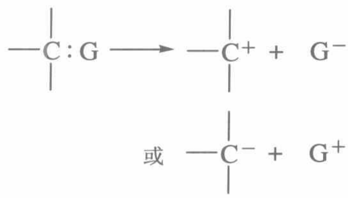
1.2.1 共价键的断裂方式

一个有机反应的发生，涉及共价键的裂解和形成。根据反应基质的结构和反应条件，共价键裂解有两种方式：均裂和异裂。均裂（homolytic fission）是共价键均等地分裂成两个中性原子或原子团的过程，每一个原子或原子团带有一个未配对的电子；异裂（heterolytic fission）是共价键非均等地分裂成两个带相反电荷的离子的过程。例如：

(1) 均裂



(2)异裂



在（1）中，均裂生成的带有一个未配电子的原子称为游离基或称为自由基（freeradical），凡是通过共价键均裂生成游离基的反应称为游离基型或称自由基型反应（Freeradical reaction）；在（2）中，异裂生成的带正电荷的原子称为正离子，带负电荷的原子称为负离子，凡是通过共价键异裂生成离子的反应称为离子型反应（ionnic reaction）。

1.2.2 有机化学反应类型的分类

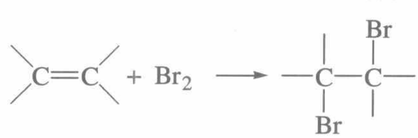
有机化学中的反应可以按照反应途径、反应键重排的性质以及反应速率控制阶段中所涉及的分子数加以分类。

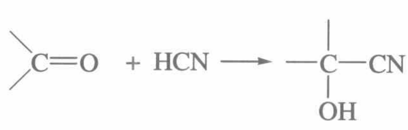
（1）按照反应途径分类

取代反应（S）　在反应中有机分子的一个原子（或原子团）被另一个原子（或原子团）取代。

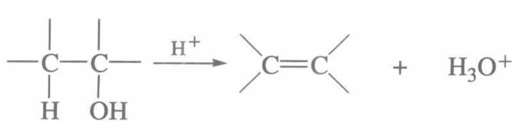
$$\mathrm{R{-}H + Cl{-}Cl \longrightarrow R{-}Cl + HCl}$$
$$\mathrm{R{-}X + OH^- \longrightarrow R{-}OH + X^-}$$
$$\mathrm{Ar{-}H + NO_2^+ \longrightarrow R{-}NO_2 + H^+}$$

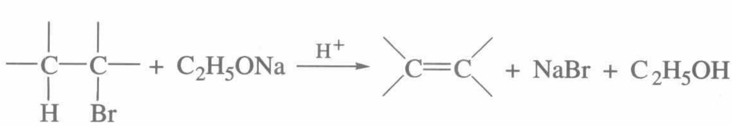
加成反应（A）　在反应中有机分子的重键破裂，生成新键。





消除反应（E）　在反应中从有机分子消去两个原子或原子团。





$$R{-}Y \longrightarrow R\cdot + \cdot Y \quad \text{或} \quad R^+ + Y^-$$

在上述的三种类型反应途径中，均可能发生碳骨架重排反应。

（2）按照反应键重排的性质分类

游离基反应：又称为均裂反应。在这类反应过程中，共价键发生对称地分裂或形成，产生具有未成对电子的中间产物——游离基，并且游离基在反应进程中进一步发生偶联或歧化而完成反应。

离子反应：又称为异裂反应。这类反应的特点是在反应过程中共价键的分裂或形成是非对称的，即共价键的电子对完全保留在一个成键基团上，或是完全离开了它而随同另一基团，形成正离子或负离子，因而离子反应可被分为亲核反应（N）和亲电反应（E）两种。例如：

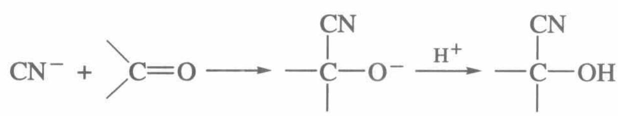
亲核取代反应（进攻试剂给出电子对，反应基质显示亲电性）：

$$Nu^- + R{-}X \longrightarrow R{-}Nu + X^-$$

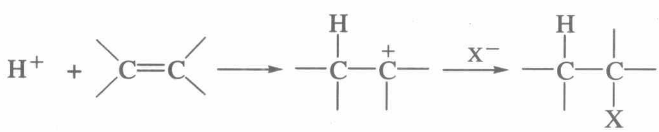
亲电取代反应（进攻试剂获得电子对，反应基质显示亲核性）：

$$NO_2^+ + Ar{-}H \longrightarrow Ar{-}NO_2 + H^+$$

亲核加成反应（进攻试剂给出电子对，反应基质显示亲电性）：



亲电加成反应（进攻试剂获得电子对，反应基质显示亲核性）：

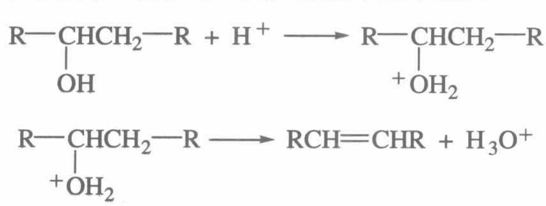


亲核消除反应（进攻试剂给出电子对，反应基质显示亲电性）：

$$CH_3CH_2N(CH_3)_2 + CH_3I \longrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3I^- \xrightarrow[H_2O]{Ag_2O} CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3OH^-$$

$$CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3OH^- \longrightarrow N(CH_3)_3 + H_2C{=}CH_2 + H_2O$$

亲电消除反应（进攻试剂获得电子对，反应基显示亲核性）：



亲核试剂：在反应过程中给出它的电子或共享于与之相互作用的原子或原子团的试剂，

称为亲核试剂。亲核试剂包括负离子、具有未共享电子对的化合物、具有烯键的化合物以及芳香化合物等，它们都是碱或 Lewis 碱。

亲电试剂：在反应过程中接受电子或共享另外分子的电子的试剂，称为亲电试剂。亲电试剂包括正离子、具有非完整八隅体电子层的化合物、炔烃类、具有羰基的化合物以及卤素等，它们都是酸或 Lewis 酸。

由于亲核试剂同时向反应基质供给一个电子，故亦可以看做还原剂。反之，亲电试剂从其进攻对象中得到一个电子，因此可以看做为氧化剂。

分子反应：分子反应又称为协同反应（或称周环反应）。该反应是20 世纪60 年代发现的一种新的反应类型。在反应过程中不产生游离基或离子活性中间体，只产生键变的过渡状态，并且键的分裂和形成同时发生，是一个一步反应或协同反应。这种反应不受酸、碱、溶剂等因素的影响。例如：



（3）按照反应速率控制阶段所涉及的分子数分类

可分为单分子反应，双分子反应或多分子反应，例如S_N1、S_N2、E1、E2 等。

1.2.3 过渡状态和中间体

对同时包含着旧键断裂和新键形成的有机反应，可能有两种极端现象：①旧键的断裂和新键的形成同时发生；②在新键形成之前先发生旧键的断裂。在①中，当一个旧键正在断裂时，另一个新键正在形成，即此过程出现一个过渡状态（transition state，又称活化络合物）：

$$\underset{\text{反应物}}{A{-}B + C} \longrightarrow \underset{\text{过渡状态}}{[C\cdots A\cdots B]} \longrightarrow \underset{\text{产　物}}{C{-}A + B}$$

在②中，旧键的断裂与新键的形成不是同时发生的，此过程包括两个步骤：由旧键的断裂先生成中间体（intermed later）和由新键的形成生成产物：

$$\underset{\text{反应物}}{A{-}B + C} \longrightarrow \underset{\text{过渡状态}}{[A\cdots B]} \longrightarrow \underset{\text{中间体}}{A + B}$$

$$\underset{\text{中间体}}{A + C} \longrightarrow \underset{\text{过渡状态}}{[C\cdots A]} \longrightarrow \underset{\text{产　物}}{C{-}A}$$

这种中间体可能是不带电荷的游离基（键发生均裂），也可能是带电荷的有机离子（键发生异裂），它们都具有高度的反应活性，一旦生成后，便很快地与周围的分子作用，因此中间体通常寿命极短，在反应中只能瞬间存在，一般无法将它们分离出来。

1.3 分子间的作用力、沸点、熔点和溶解度

1.3.1 分子间的作用力

在一些化合物的聚集状态中，除了保持某些分子内作用力（包括键长、键能和键的极性）外，在分子间也存在作用力。这种作用力 van der Waals 早在1893 年就已经注意到了，但直到 40 年以后人们才认识它的本质。分子间作用力又叫做 van der Waals 引力，它是决定物质的熔点、沸点、溶解度、密度、黏度和表面张力等物理化学性质的主要因素。

分子间作用力可以分为三类：

①偶极力，即具有永久偶极的分子（极性分子）偶极矩间的静电引力。显然，分子的偶极矩越大，偶极力也越大。例如极性分子 ICl 之间的偶极力比 NaCl 中的离子键弱一个数量级。这是因为在 ICl 中仅具有部分正负电荷，而在 NaCl 中则具有完整的正负电荷。

②色散力（或London 力），即不具有永久偶极的分子（非极性分子）间的弱引力。色散力的产生是由非极性分子瞬间电荷分离（瞬间偶极矩）所造成的结果。例如，如果对 H_2 作瞬时摄影，便可发现核与电子在各种不同位置的图像，即分子具有瞬间的周期变化的偶极矩（见图1-19）。伴随这种周期性变化的偶极矩有一同步的（同频率的）电场，它又诱导邻近的分子产生类似的偶极，并使瞬变偶极的变化幅度增加，因而导致分子间产生静电引力，称为色散力。



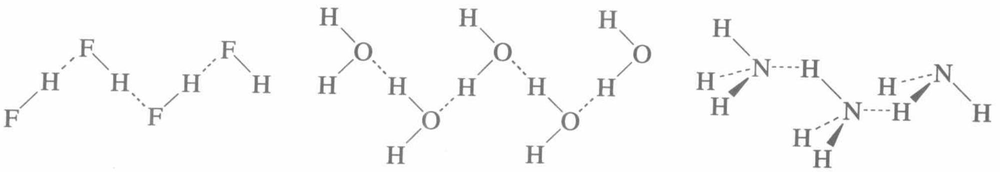
图 1-19 H_2分子的诱导极化作用

分子被诱导产生瞬间偶极引起分子中电子分布发生变形的程度称为极化度。分子的极化度随分子电子数目的增加而提高。例如碘（固态）的极化度比溴（液态）或氯（气态）的都大。一般来说，分子中电子的数目是随分子量（即分子的大小）递变的，所以色散力的强度随分子量的增加而增大。

色散力是非极性分子间惟一的吸引力，但它在分子间力中最为普遍，甚至在极性分子中也起着重要的作用。

③氢键，即负离子或偶极子（偶极矩很大的极性键）的负端与共价结合的氢原子间的静电（或偶极）引力。氢键是比偶极力及色散力都强的一种分子间作用力。但氢键主要限于出现含有氢与氟、氧、氮三种元素键合的化合物中。因为这些元素都具有比较小的原子半径，并且它们和氢的电负性差很大，使成键电子发生偏离氢原子的显著位移，造成几乎赤裸裸的

氢可以与另一个氟、氧、氮原子的未共享电子对产生静电吸引作用而形成氢键。分子间氢键使化合物的沸点和熔点升高。



HF、H_2O 和NH_3的反常性质就是由这些物质中存在异常强的氢键造成的。例如冰的密度比水小，说明氢键对冰晶格具有稳定作用（见图1-20）。

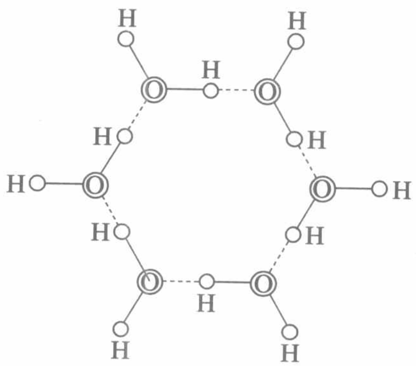


图 1-20　冰结构的平面投影图

1.3.2 沸点和熔点

在某一温度下，作用于液体压力和液体的蒸气压完全相等，即$P_T = P_{VP}$时，此温度就是该液体的沸点（boiling point）。液体沸点的高低，与分子间作用力的大小有关。分子间力越大时，使液体气化所需的热能就越多，因此沸点就高。由于极性分子间的作用力（偶极矩和极化度大的分子间作用力更大）大于非极性分子间的作用力，所以极性分子的沸点比和它分子量相近的非极性分子高。例如水的沸点比甲烷高216 ℃。对同系物来说，由于它们的偶极矩相等，电离能也大致相等，所以分子间作用力的大小主要决定于它们的可极化度，因而它们的沸点随分子量的增大而增高。例如在卤素中（见表1-9），沸点随分子量的增加而上升。列于同表中的烷烃也明显地具有相同趋势，即随着分子量的增加，从气态（C_4～C_6）逐渐改变为液态（C_5～C_{16}），又改变为蜡状固态（C_{20}）。

表1-9　分子量对分子型物质沸点和熔点的影响

	烷			烃						卤	素		
	CH_4	C_2H_6	C_3H_8	C_4H_{10}	C_5H_{12}	C_6H_{14}	C_8H_{18}	$C_{16}H_{34}$	$C_{20}H_{42}$	F_2	Cl_2	Br_2	I_2
分子量	16	30	44	58	72	86	114	226	282	38	71	160	254
沸点（℃）	−16	−88	−42	0	36	69	126	288	345	−187	−35	59	184
熔点（℃）	−184	−172	−188	−135	−130	−94	56	20	38	−223	−102	−7	113

纯物质在固相和液相达到平衡时的温度称为物质的熔点(meiting point)。在固体中，由于分子间引力的作用，使分子按一定的位置排列构成晶格。当固体受热达到熔点时，由于分子的热运动，破坏了分子间引力的作用，结果使晶格崩溃而熔化为液体。熔点与沸点的情况类似，分子间作用力越大，达到上述平衡的温度越高（见表1-9）。但是，熔点与分子结构的关系更为密切，空间特征在决定熔点方面比沸点更重要。例如丙烷的分子量虽然是甲烷的 2 倍以上，但它的熔点却比甲烷低（见表1-9）。这是因为几何形状高度对称的甲烷分子比对称性较差的丙烷分子在晶格中排列得更紧密之故。

1.3.3 溶解度

当一个离子型化合物溶解时，由于溶剂分子的作用，使其结构单元（离子或分子）彼此分离，并在溶液中分别被溶剂分子所包围，这就是所谓的溶剂化。发生这一现象的原因，是溶液中溶质的离子间（或分子间）的静电引力被溶剂所破坏，而溶剂分子挤占了它们的空间。而实现这种破裂所需的能量，是由溶剂分子与溶质的离子（或分子）之间键形成来提供的。例如，当氯化钠溶于水时，钠离子和氯离子便发生分离，此过程所需要的能量由水偶极子的负端和钠正离子以及水偶极子的正端与氯负离子形成的离子-偶极键所放出的能量得到补偿，即在晶格中极强的离子-离子键被与之相当的钠离子、氯离子与一个或几个水分子之间的离子-偶极键所代替（见图1-21）。显然，只有水或其他一些极性大的溶剂才能明显地溶解离子型化合物。

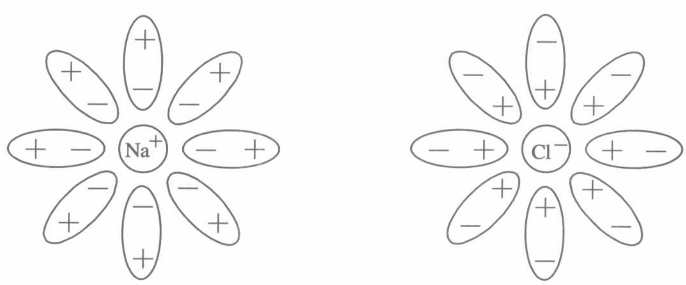


图 1-21 氯化钠水化（溶剂化）形成离子-偶极键：溶剂化的正离子和负离子

对于非离子型化合物的溶剂化性能，有一个“相似相溶”经验规则，即极性强的化合物溶于极性强的溶剂；极性弱的或非极性的化合物溶于极性弱的或非极性的溶剂。例如，非极性的石蜡（高级烷烃）能溶于非极性的汽油，但不能溶于极性的水。这是因为石蜡的分子间作用力和汽油的分子间作力都是几乎相当的色散力，因此汽油的分子间作用力大致接近石蜡分子溶剂化过程中的力，于是石蜡能溶解在汽油中。而要使石蜡溶于水中，就必须打开使水分子结合在一起的众多的氢键，但是石蜡和水之间不存在足够大的吸引力，所以不能为石蜡进入水中提供所需的能量。又如极性化合物 CH_3OH 或 C_2H_5OH，它们和水一样都存在分子间氢键，CH_3OH 或 C_2H_5OH 与水之间的分子间力与纯液体的分子间力大致相等，因而可以互溶。

1.4 有机化学中的酸碱概念

关于酸和碱的概念，目前有多种说法，但在有机化学中广泛使用的主要有两种，即J.N. Brφnsted-T.M.Lowry（布伦斯特-劳莱）于1923年提出的酸碱质子理论和Lewis提出的酸碱电子理论。

根据Brφnsted-Lowry的酸碱定义，凡是能放出质子的物质（分子或离子）都称为酸，凡是能与质子结合的物质（分子或离子）都称为碱。一个酸放出质子后即产生一个碱，这个碱又称为原来酸的共轭碱。反之，一个碱与质子结合后，所形成的酸又称为原来碱的共轭酸。例如：

$$\underset{酸}{HCl} \rightleftharpoons \underset{共轭碱}{Cl^-} + H^+ \qquad \underset{碱}{NH_3} + H^+ \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{NH_4^+}$$

从上式可以看出，在酸中含有氢原子，反应时放出质子；在碱中都含有未成键电子对，能够接受质子，它们的关系是质子的得失。

在酸碱反应中，酸HZ放出一个质子给碱B:⁻，生成新的酸HB（共轭酸）和新的碱Z:⁻（共轭碱）。例如：

$$\underset{酸}{HZ} + \underset{碱}{B^-} \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{HB} + \underset{共轭碱}{Z^-}$$

$$\underset{酸}{HCl} + \underset{碱}{NH_3} \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{NH_4^+} + \underset{共轭碱}{Cl^-}$$

$$\underset{酸}{H_2SO_4} + \underset{碱}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{H_3O^+} + \underset{共轭碱}{HSO_4^-}$$

$$\underset{酸}{H_2SO_4} + \underset{碱}{ROH} \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{R\overset{+}{O}H_2} + \underset{共轭碱}{HSO_4^-}$$

$$\underset{酸}{HNO_3} + \underset{碱}{HNO_3} \rightleftharpoons \underset{共轭酸}{H_2\overset{+}{O}NO_2} + \underset{共轭碱}{NO_3^-}$$

根据Lewis的酸碱定义，凡是能接受电子对以形成共价键的物质（分子或离子）都称为酸；凡是能提供电子对以形成共价键的物质（分子或离子）都称为碱。酸是电子对的接受体，碱是电子对的给予体。例如质子（H^+）的电子层中没有电子，它的空轨道可以接受一对电子以满足它的价电子层，因此它是一个酸。氢氧根离子、水和氨中的氧上或氮上都有可提供的未成键电子对，它们都是碱。在三氟化硼的硼中，外层只有六个电子，它可以用其空轨道接受一对电子以构成稳定的八隅体电子层结构，因此三氟化硼是一个酸。它们在酸碱反应

中，都是碱的未成键电子对跃迁到酸的空轨道里，形成配位键而生成酸碱络合物：

$$\underset{\text{酸}}{F_3B} + \underset{\text{碱}}{NH_3} \rightleftharpoons \underset{\text{酸碱络合物}}{F_3\overset{-}{B}-\overset{+}{N}H_3}$$

按照 Brφnsted-Lowry 的酸碱定义，酸必须是含有氢，即能放出质子，而在 Lewis 酸碱定义中，酸必须是缺电子的（即是一个亲电试剂），它能接受电子对，并把质子亦作为酸。因此，Lewis 酸所包括的范围要比 Brφnsted-Lowry 酸更广泛。但人们通常所说的酸或碱，指的是 Brφnsted-Lowr 酸或碱，涉及Lewis 酸或碱时，常用Lewis 酸或碱来表示，例如Lewis 酸 $AlCl_3$等。

1.5 取代基的电子效应和空间效应及其对有机分子反应活性的影响

1.5.1 取代基的电子效应

（1）诱导效应

（A）诱导效应的起源、分类和传递方式

乙烷分子中的 C—C 键是一个非极性共价键（μ = 0），这是因为它连接两个电负性相同的甲基：

$$H_3C—CH_3$$

如果乙烷分子中的一个 C—H 键上的氢原子被电负性比它强的原子或原子团 Z 取代，由于Z 具有比氢原子强的电子亲和力（原子亲和力取决于元素原子在周期表中的位置：在同一周期中，从左到右电子亲和力增强，如 C＜N＜O＜F；在同一族中，则自下而上递增，如 I＜Br＜Cl＜F），结果造成分子中键的电子密度分布发生改变，使 C—Z 键具有一定的极性，即成键电子对较多地集中在电子亲和力较大的原子或原子团 Z 的附近，于是Z 便带有部分负电荷，而与 Z 相邻的碳原子则丢失了某些电子密度而带有部分正电荷：

$$CH_3—\overset{\delta^+}{C}H—\overset{\delta^-}{Z} \quad \text{或} \quad CH_3—CH_2 \rightarrow Z$$

如果乙烷分子中的 C—H 键上的氢原子被电负性比它小的原子或原子团 G 取代，由于 G 具有较弱的电子亲和力，结果造成 C—G 键的成键电子对较多地集中在碳原子附近，于是碳原子便带有部分负电荷，而与碳原子直接相连的 G 则丢失了某些电子密度而带有部分正电荷：

$$CH_3—\overset{\delta^-}{C}H_2—\overset{\delta^+}{G} \quad \text{或} \quad CH_3—CH_2 \leftarrow G$$

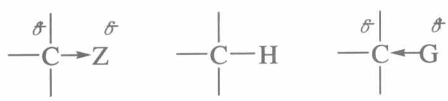
实验表明，由键的偶极矩本身所产生的电场也引起存在于分子中的其他键受到次级的极化作用（诱导偶极），但由偶极所产生的电场随距离的三次方而衰减，所以只有相邻键才会受

到这种作用的较大影响。例如，1-氯丁烷中吸电子的氯首先极化 α-碳原子，并使 α-碳 原 子的电子密度降低，同时，β-碳原子、γ-碳原子亦受到它的影响，但其影响随着距离氯原子的增加而减小：

$$\overset{\delta+++}{CH_3}—\overset{\delta++}{CH_2}—\overset{\delta+}{CH_2}—Cl$$

这种由于取代基（引起键极化的原子或原子团）对相邻键的极化而引起分子中键电子密度分布发生改变（不平均），而且依取代基的性质（与氢的电负性比较）所决定的方向沿着分子中单键（或重键）而传递（移动）的作用称为诱导效应(inductive effct)。诱导效应是一种原子间的相互影响，一般用“I”来表示。

为了对诱导效应进行分类，通常将饱和 C—H 键的诱导效应人为地定义为零，把连接在碳原子上的并且电负性比氢原子更强的取代基（即吸电子基，如下式中的 Z）称为具有$-I$ 效应（吸电子诱导效应）。反之，把连接在碳原子上的并且电负性比氢原子更弱的取代基（即供电子基或斥电子基，如下式中的 G）称为$+I$ 效应（供电子或斥电子诱导效应）。



$-I$　　　　$I=0$　　　　$+I$

例如，α-氯代乙酸的酸性比乙酸的酸性增强，而 α-甲基取代乙酸（即丙酸）的酸性比乙酸的酸性减弱：

	$Cl←CH_2←COOH$	$H—CH_2—COOH$	$CH_3→CH_2→COOH$
pKa	2.86	4.76	4.88

这是因为氯原子（吸电子基，$-I$ 效应）或甲基（供电子基，$+I$ 效应）引起分子中键电子密度发生改变，并且沿着分子中单键（或重键）依次传递而导致羧基上电子密度降低（使酸性增强）或增多（使酸性减弱）之故。

诱导效应的传递，是以静电诱导的方式沿分子中单键（或重键）进行的，这种传递方式只涉及到电子密度分布的改变，即键极性的改变，并不造成价键的变态。

上面所介绍的由于原子间的相互影响而引起的诱导效应是在未发生化学反应的静态（基态）分子中所表现出来的，是一种与键的极性有关的永久性极化效应，是由分子本身内在结构所决定的，称为静态诱导效应，用 I_s 表示，其中s 为 static（静态）的缩写。但在反应过程中，分子在外界电场（极性试剂或极性介质）的影响（诱导）下，其共价键电子密度分布发生瞬时改变并引起其极化程度加深所表现出的极化现象，称为动态诱导效应或诱导极化效应，用I_d 表示，其中 d 为 dynamic（动态）的缩写。

（B）静态诱导效应的相对强度及其比较次序

取代基在静态分子中所引起的诱导效应的相对强度，决定于它们的电负性，而与氢原子的电负性相差越大者，则其诱导效应越强。诱导效应的相对强度，可以通过测定键的偶极矩

离解常数（见表1-10），可以估计出各种取代基的诱导效应大小，其次序为：

吸电子基团：$NO_2>CN>F>Cl>Br>I>OCH_3>OH>C_6H_5>H_2C{=}CH>H$

供电子基团：$C(CH_3)_3>(CH_3)_2CH>CH_3CH_2>CH_3>H$

表1-10　一些取代乙酸的 p*K*a 值

取代乙酸	pKa	取代乙酸	pKa
CH_3COOH	4.76	$HOCH_2COOH$	3.8
$ClCH_2COOH$	2.86	CH_3CH_2COOH	4.88
$Cl_2CHCOOH$	1.29	$(CH_3)_2CHCOOH$	4.86
Cl_3CCOOH	0.65	$(CH_3)_3CCOOH$	5.05
FCH_2COOH	2.66		

但是，仅凭取代酸的强度来推定各种取代基的诱导效应的相对强度并不完全确切，因为取代基在不同的酸中对酸的强度的影响是不完全相同的。这是由于影响酸的强度的因素除取代基的诱导效应外，还受其他因素如取代基的共轭效应、空间效应以及溶剂的性质和键的可极化性等因素的影响，如丙酸（p*K*a = 4.88）和异丁酸（p*K*a = 4.86）中取代基的诱导效应的相对强度次序与上述不同就是一例。

通过键的偶极矩的测定虽然也可以推断出取代基的诱导效应的相对强度（见表1-11）和表1-12），但分子是一个整体，它的特性表现是和分子组成的每一个因素都有关的，因此由分子的偶极矩推断出的诱导效应相对强度次序也并不是完全可靠的。

表1-11　一些烷烃衍生物的偶极矩（$\mu/3.33564\times10^{-30}C\cdot m$）

取代基 / 化合物	—Cl	—OH	$—NO_2$	—CN	—COOH
$CH_3—X$	1.86	1.69	3.54	3.94	0.77
$CH_3CH_2—X$	2.01	1.70	3.70	4.02	0.80
$CH_3CH_2CH_2—X$	2.04	1.64	3.72	4.05	0.85

表1-12　氯代烷的偶极矩（$\mu/3.33564\times10^{-30}C\cdot m$）

化合物	偶极矩
$CH_3—Cl$	1.86
$CH_3CH_2—Cl$	2.01
$(CH_3)_2CH—Cl$	2.15
$(CH_3)_3C—Cl$	2.15

取代基的诱导效应的相对强度一般可根据取代基的中心原子在周期表中的位置来比较，因为周期表的顺序表现出了元素原子电负性的变化次序，从中比较出的取代基的诱导效应的相对强度受其他因素影响比较少些，因此结果比较可靠。

在同一周期中，取代基的$-I$效应（吸电子性）的相对强度随着中心原子元素的原子序数的增加（电负性随元素的族数升高而增高）而递增：

$$-I\text{效应:}\quad —NR_2 < —OR < —F$$

$$—NH_2 < —OH < —F$$

在同一族中，取代基的$-I$效应（吸电子性）的相对强度随着中心原子元素的原子序数的增加（电负性随周期数的升高而降低）而递减：

$$-I\text{效应:}\quad —F > —Cl > —Br > —I$$

$$—OR > —SR > —SeR > —TeR$$

由于离子具有电荷，所以它的诱导效应（$+I$或$-I$）特别强。一般来讲，带正电荷的取代基都具有$-I$效应（吸电子基），带负电荷的取代基都具有$+I$效应（供电子基）：

$$-I\text{效应:}\quad —\overset{+}{O}R_2 > —\overset{+}{S}R_2 > —\overset{+}{Se}R_2 > —\overset{+}{Te}R_2$$

$$—\overset{+}{N}R_3 > —\overset{+}{P}R_3 > —\overset{+}{As}R_3 > —\overset{+}{Sb}R_3$$

$$+I\text{效应:}\quad —O^- > —SH^-$$

带正电荷的取代基（单极）的$-I$效应比同类型不带电荷的取代基的$-I$效应强得多，带负电荷的取代基（单极）比同类型不带电荷的$+I$效应强得多：

$$-I\text{效应:}\quad —\overset{+}{N}R_3 > —NR_2$$

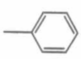
$$—\overset{+}{O}R_2 > —OR$$

$$+I\text{效应:}\quad —O^- > —OR$$

在同一周期中带负电荷的取代基的$+I$效应的相对强度，随着原子序数的增加而递减：

$$+I\text{效应:}\quad —O^- < —\bar{N}R$$

不饱和基团都具有$-I$效应，其相对强度则随重键的数目而递增（孤立双键→共轭双键→叁键）：

$-I$效应:　$—CR{=}CR_2 <$  $< —C{\equiv}CR$

$$—OR < {=}O$$

$$—NR_2 < {=}NR < {\equiv}N$$

关于烷基的诱导效应，通常认为具有$+I$效应。但自 20 世纪 90 年代开始的一些研究工作表明，烷基亦能显示出$-I$效应。1968 年 Brauman 和 Blair 使用回旋共振在气相中测定了伯、仲、叔醇的酸性，并得出下列顺序：

$$(CH_3)_3C—OH > (CH_3)_2CH—OH > CH_3CH_2—OH > CH_3—OH > H_2O$$

这个实验结果表明烷基显示$-I$效应，但在溶液中测定结果则恰恰相反，即酸性由伯醇→仲醇→叔醇递减。这可以解释为在气相中排除了溶剂等外界因素的影响，生成的RO^-被烷基的“吸引”电子作用所稳定，而在溶液中较大RO^-的溶剂化作用受到空间因素所抑制的结果。

由于静态诱导效应是基态分子内键的一种极性现象，所以取代基所引起的诱导效应可以促进反应的进行，也可以阻碍反应的进程。例如，在丙烯与氢卤酸的亲电加成反应中，甲基的诱导效应（$+I$）能够加速反应的进行，并导致加成取向遵循 Markovnikov 规则，而在3,3,3-三氯丙烯与氢卤酸的亲电加成反应中，三氯甲基的诱导效应（$-I$）使反应速率减慢，并导致加成反应的取向违反 Markovnikov 规则：

$$CH_3 \rightarrow CH{=}CH_2 + HX \longrightarrow CH_3{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}}{-}CH_3$$

$$Cl_3C \leftarrow CH{=}CH_2 + HX \longrightarrow CCl_3{-}CH_2{-}CH_2X$$

在苯的亲电取代反应中，$(CH_3)_3N^+$— 的$-I$效应是很强的间位定位基，并使亲电取代反应比苯难于进行。

再如，在羰基的亲核加成反应中，取代基的$-I$效应有利于反应的进行，而取代基的$+I$效应则阻碍反应的进行：

$$Cl3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}H > CH3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}H > CH3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 > CH3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}C(CH_3)_3$$

$$CH_3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}H + H_2O \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}OH \qquad k = 1.06$$

$$CF_3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}H + H_2O \rightleftharpoons CF_3{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}OH \qquad k = 2.9 \times 10\ 4$$

$$(CF_3)_2C{=}O + H_2O \rightleftharpoons (CF_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{-}OH \qquad k = 1.2 \times 10\ 6$$

（C）动态诱导效应的相对强度及其比较次序

动态诱导效应是由外加因素而引起的，是一种暂时的极化现象，故又称为可极化性。它依赖于分子内的可变因素（例如键的极性）和外加极化电场的影响，外加因素一旦消失，这种极化现象便又恢复到原来的基态。

在反应过程中表现动态诱导效应的典型实例是RX 的亲核取代反应。在 RX 分子中，由于卤原子的电负性比碳原子大，所以组成 C—X 键的价电子对便靠近卤原子一方，结果使卤原子周围电子密度比较富裕，碳原子周围电子密度比较缺损，因而 C—X 键是一个极性共价键（具有静态诱导效应），即 C→X。此外，在不相同的RX 中，又因卤原子的电负性不同而导致 C—X 键的极性也不同。由实验测得 RX 的偶极矩（见表1-13）可以看出，相同R 的 RX 中的 C—X 键的极性是随着卤原子的电负性的增大而增强，即 C—X 键的静态诱导效应

的强度与 C — X 键的极性次序是一致的：

$$C—F>C—Cl>C—Br>C—I$$

表1-13　卤代烷的偶极矩（μ/3.33564 × 10^{-30}C・m）

CH_3 — X	F	Cl	Br	I
偶极矩 (D)	1.82	1.94	1.79	1.64

但 RX 亲核取代反应的活性却恰恰与上述次序相反，即

$$R—I>R—Br>R—Cl>R—F$$

这是因为一个极性反应物分子在试剂电场的作用和影响下发生化学反应的活性，主要决定于共价键的可极化性（即动态诱导效应）。所谓可极化性，是指分子在试剂电场诱导下引起分子中共价键电子密度分布发生瞬时变形的程度。越容易发生变形的共价键，其可极化性越大，也就越容易被诱导极化而增大其化学反应活性。由于 C —X 键的可极化性随卤原子半径的减小和电负性的增大（即对电子的吸引力增大，电子不容易发生变形）而减弱，即

$$C—I>C—Br>C—Cl>C—F$$

所以 RX 的亲核取代反应的活性次序是：R — I > R — Br > R — Cl > R — F。

动态诱导效应的一般规律是：在同族元素中，原子序数大（半径大）和电负性小的元素原子所引起的动态诱导效应较大，例如：

$$—I>—Br>—Cl>—F$$

在同一周期中，原子序数和电负性都大的元素原子所引起的动态诱导效应则较小：

$$—CR_3> —NR_2> —OR> —F$$

带电荷的相同元素的原子所引起的动态诱导效应则遵循如下次序：

$$—O^- > —OR> —\overset{+}{O}R$$

（2）共轭效应

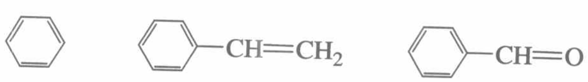
（A）共轭体系及其分类

所谓共轭体系，一般是指含有共轭双键或叁键体系的化合物或是不饱和键一端的原子直接与具有未共享电子对的原子相连体系的化合物。而更广泛的共轭体系可归纳为下列四种类型。

ππ-共轭体系：

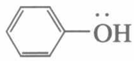
$$H_2C{=}CH—CH{=}CH_2 \qquad H_2C{=}CH—CH{=}O$$

$$H_2C{=}CH—C{\equiv}CH \qquad HC{\equiv}C—C{\equiv}CH$$



pπ-共轭体系：

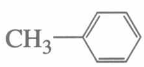
$H_2C{=}CH{-}\ddot{Cl}$　　$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}H$　　$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}H_2$

　　$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2$　　$H_2C{=}CH{-}\dot{C}H_2$

$H_2C{=}CH{-}CH_2^-$ 等

σπ-共轭体系：

$CH_3{-}CH{=}CH_2$　　$CH_3{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$

　　$CH_3{-}CH{=}O$ 等

σp-共轭体系：

$CH_3CH_2^+$　　$(CH_3)_2CH^+$　　$(CH_3)_3C^+$

$CH_3CH_2\cdot$　　$(CH_3)_2CH\cdot$　　$(CH_3)_3C\cdot$

（B）电子离域化作用与静态共轭效应

在单双键交替排列或不饱和键一端的原子与具有未共享电子对的原子直接相连的共轭体系中，由于相邻两个*π*轨道或*π*轨道与*p*轨道之间相互作用和影响，引起组成共轭体系的*p*电子发生离域化作用，结果造成共轭体系中各键上的电子密度趋于平均化，使分子具有的内能降低，体系更稳定，这种现象称为共轭效应(conjugative effects)，或称电子离域化作用。例如在1,3-丁二烯分子中，四个碳原子都进行sp^2杂化，所形成的九个*σ*键都处在同一个平面上，键角均接近120°。此外，每个碳原子还各有一个没有参加杂化的*p*轨道，它们的对称轴都垂直于1,3-丁二烯分子所在的平面，并且相互平行发生侧面交叠而构成一个整体——共轭体系，如图1-22所示。

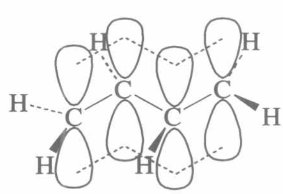


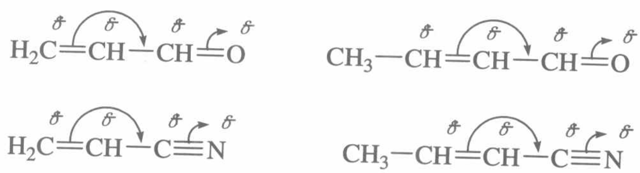
图1-22　1,3-丁二烯的共轭体系

在1,3-丁二烯分子的共轭体系中，C_2和C_3的*p*轨道不仅分别与C_1和C_4的*p*轨道发生侧面重叠，而且在它们之间也发生一定程度的重叠，这就造成1,3-丁二烯分子中的各个碳原子上的*p*电子不是仅仅受到一个碳原子核的吸引（原子轨道）或是两个碳原子核的吸引（定域分子轨道），而是受到四个碳原子核的吸引，即*p*轨道上的电子发生离域化。当分子中两个以上相邻的*p*原子轨道在空间能够相互交叠——形成（大）*π*键时，电子就发生离域化，这样的*π*键称为离域*π*键。1,3-丁二烯分子中的四个*p*轨道相互交叠而形成的大*π*键就称为离

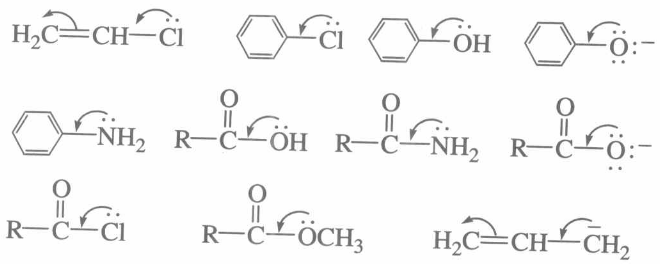
域π键。1,3-丁二烯离域π键的形成，是两个共轭π键相互影响的结果，从而引起π键上的p电子发生离域化作用并导致C_2—C_3键也具有某些双键的特性。由于引起1,3-丁二烯分子键长趋于平均化的共轭效应是在分子内表现出来的，所以这种共轭效应称为静态共轭效应。静态共轭效应同静态诱导效应类似，它可以促进反应的进程，也可以阻碍反应的进程。

（C）共轭效应的传递方式及其相对强度

共轭效应也是电子效应的一种，但它与诱导效应的本质区别，在于它的极性（极化）现象起源于共轭体系中，而不是存在于一切键上，而且原子间的相互影响是沿共轭键进行传递的，并不因π键的增长而降低。例如，在ππ-共轭体系中，当共轭体系中的原子电负性不同时，由共轭效应所引起的极性效应是通过π电子定向地沿共轭键向电负性较大的原子一方移动，并呈现正负偶极交替现象：



在多电子的$p\pi$-共轭体系中，未共享p电子对与π键的共轭引起的极性现象是p电子向π键转移的结果，并导致偶极矩比相应的饱和化合物的偶极矩减小。



苯酚羟基氧上的未共享电子对和苯氧负离的负电荷向苯环离域，是苯酚具有酸性的主要原因。

在缺电子的$p\pi$-共轭体系中，空的或具独电子的p轨道与π键的共轭则引起π电子移向p轨道，结果导致R^+或R·相对比较稳定：



取代基能够参与相邻π键的共轭效应，它所引起的共轭效应的强度取决于它的性质。如果取代基能使电子向相邻π键移动，这种取代基便具有供电子共轭效应，一般称为$+C$效应基团；如果取代基能在某种程度从相邻的π键吸引电子，则它便具有吸电子共轭效应，一般称为$-C$效应基团。取代基的$+C$效应一般表现在$p\pi$-共轭体系中，其相对强度在同一族中随着原子序数的增加（原子的价电子层主量子数增大）而降低，在同一周期中随着族数的升高（对电子的亲和力递增）而递降，带负电荷的元素（对电子的亲和力比中性的小）将具有更强的$+C$效应；取代基的$-C$效应一般表现在ππ-共轭体系中，其相对强度在同一周期中随

着原子序数的增加（电负性增大）而增强，在同一族中则随着原子序数的增加（主量子数增大）而降低，带正电荷的元素（对电子的亲和力比中性的大）则具有更强的$-C$效应：

$+C$ 效应：$-\ddot{F} > -\ddot{Cl} > -\ddot{Br} > -\ddot{I}$ ①

$-\ddot{O}R > -\ddot{S}R > -\ddot{Se}R >$

$-\ddot{N}R_2 > -\ddot{O}R > -\ddot{F}$

$-\ddot{O}{:}^{-} > -\ddot{O}R > -\overset{+}{\ddot{O}}R_2$

$-\bar{C}R_2 > -\bar{N}R > -\bar{O}$

$-C$ 效应：$=O > =NR > =CR_2$

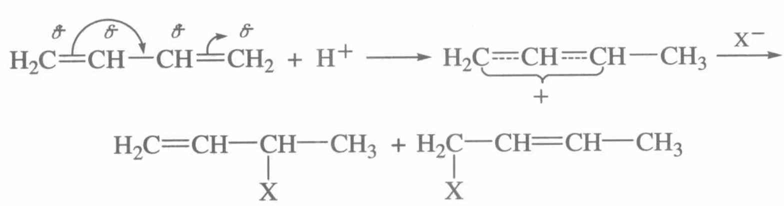
$=O > =S$

$\equiv N > \equiv CR$

$=\overset{+}{N}R_2 > =NR$

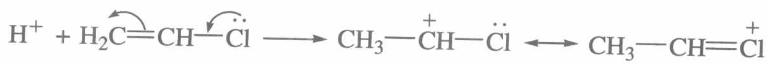
（D）动态共轭效应

实验证明，1,3-丁二烯中的四个π电子在整个共轭体系中是离域化的，并且键趋于平均化。但其分子中各原子间的相互影响所引起的共轭效应仅表示p电子的位置，而并不表示p电子在分子中的运动，这种（静态）电子位置主要是相应于分子的基态能量（最低能态），因此静态共轭效应是共轭体系内基态固有的性质，它可以促进反应的进程，也可以阻碍反应的进程。然而，具有共轭体系的分子在发生化学反应时，由于外加试剂电场的作用和影响，p电子必然要以一定的方式发生变形和重排，也就是p电子被试剂电场诱导极化并导致p电子云分布发生变形（变化），即沿共轭键移动，像这种在外加试剂的作用和影响下所表现出的极化现象称为动态共轭效应。动态共轭效应是随着化学活动表现出来的暂时性质，对反应的进程总是起促进作用，而不会阻碍反应的进程。例如，1,3-丁二烯分子与氢卤酸的加成，H^+在1,3-丁二烯原来静态共轭效应的基础上，诱导$C_1—C_2$ π键的p电子发生变形，结果引起其他P电子分布发生变化并向C_1移动，从而产生动态共轭效应，使1,3-丁二烯变成有利于亲电试剂对其加成的正负偶极交替分布状态，进而生成离域稳定的烯丙基型碳正离子，导致1,2-加成和1,4-加成产物的生成：



①虽然同族的电负性原子的亲和力依原子的序数升高而降低，但它们的主量子数的差别对其与碳原子的2p轨道的交叠有很大的影响。原子序数越大（即与碳原子的价电子层主量子数差别越大），与碳原子的2p轨道的大小差别越大，形成的π键越不牢固，共轭体系中电子密度平均化的程度和键长平均化的趋势越小。在碳和氟中，价电子都处于2p状态，而在氯、溴、碘中，相应的电子状态则为3p、4p和5p，这就使其在与碳相连时发生共轭的空间不太相宜。

又如，氯乙烯在静态下氯的$-I$效应大于它的$+C$效应（从偶极矩的方向可以测得），但在进行亲电加成反应时，E^+对π电子的诱导极化引起动态共轭效应，同时使p电子云向C_2移动，并产生稳定的碳正离子中间体：



在这里，氯的$-I$效应虽然不利于氯乙烯的亲电加成反应的发生，但氯的动态$+C$效应却能促进亲电加成反应的进行。因此，动态效应在有机反应中往往起主导作用。

（3）超共轭效应

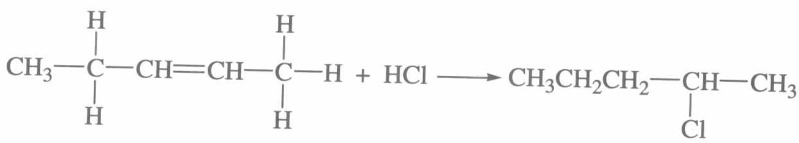
前面曾经讨论过，烷基的诱导效应的相对强度遵循从叔烷基→仲烷基→伯烷基→甲基递减的次序，即

$$(CH_3)_3C— > (CH_3)_2CH— > CH_3CH_2— > CH_3—$$

但当烷基与不饱和原子或与具有未共享p轨道的原子相连时，其相对强度便倒转过来，例如对烷基取代的苄基溴与吡啶的反应速率是：

$$CH_3— > CH_3CH_2— > (CH_3)_2CH— > (CH_3)_3C—$$

烷基苯的亲电取代反应（例如溴化）也得到同样的结果。2-戊烯与HCl的亲电加成反应主要得到与诱导效应所预期相反的产物：



主要产物

烷基的这种与其诱导效应反常现象，可被解释为共轭体系和共轭效应的延伸，是C—H σ键电子向π键发生离域的结果，这一电子效应称为超共轭效应。丙烯中甲基的超共轭效应如图1-23所示。

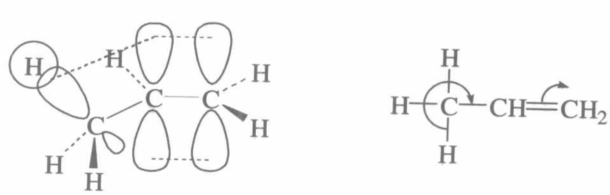


图1-23　丙烯分子中的超共轭效应

超共轭效应是不同于诱导效应和共轭效应的一种电子效应，它所涉及的电子离域现象起源于C—H σ键与π键或与未共享的p轨道构成的共轭体系，即$\sigma\pi$-共轭体系或σp-共轭体系。

由于超共轭效应的起源是超共轭体系中C—H键的σ电子的离域，虽然在某一特定的时

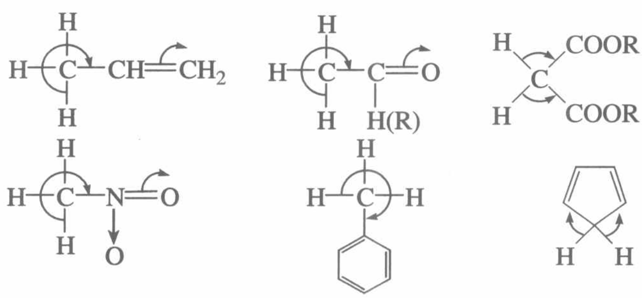
刻只有一个C—H键与π键或p轨道发生超共轭,但如果这样的C—H键越多，发生超共轭的机会也就越多，因此烷基的超共轭效应的相对强度遵循下列次序：

$$CH_3\text{—} > CH_3CH_2\text{—} > (CH_3)_2CH\text{—} > (CH_3)_3C\text{—}$$

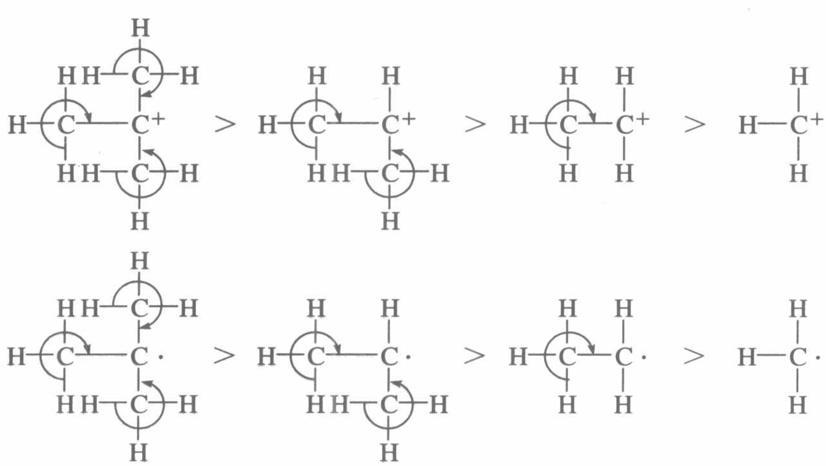
超共轭效应在共轭体系中颇为多见，它可以用来解释用其他理论（如诱导效应和共轭效应等）无法解释的有机化学反应中的一些现象。例如，双键碳原子上连有甲基较多的烯烃具有较高的热力学稳定性：

$H_2C{=}CH_2$	ΔH=137.2kJ·mol^{-1}
$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	ΔH=126.9kJ·mol^{-1}
反-$CH_3CH{=}CHCH_3$	ΔH=115.7kJ·mol^{-1}
$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	ΔH=112.5kJ·mol^{-1}
$CH_3CH_2C(CH_3){=}CH_2$	ΔH=119.2kJ·mol^{-1}

再如，许多有机分子中的α-氢的活泼性也是超共轭效应影响的表现：

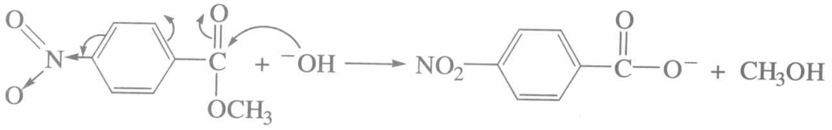


对于烷基碳正离子和碳游离基的稳定性次序的解释，除了诱导效应外，主要是C—H σ键与邻近sp^2杂化状态的中心碳原子的空p轨道和有独电子的p轨道发生σp-超共轭，引起C—H键的σ电子的离域，而且这样的C—H键越多，σ电子的离域现象就越显著，稳定碳正离子的作用也就越大，例如：

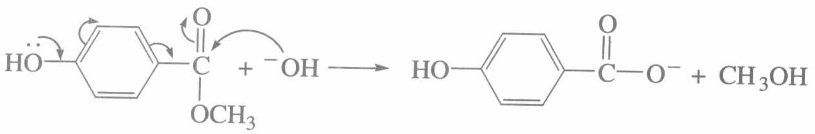


1.5.2 取代基的电子效应对有机分子反应活性的影响

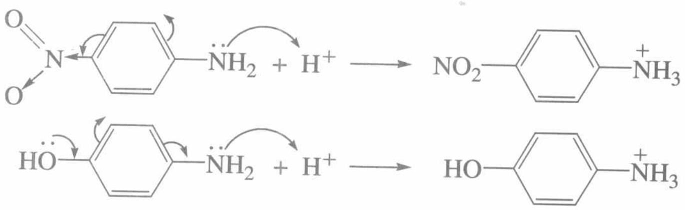
在极性反应中，其速率依赖于基质反应中心上的电子密度：电子密度高的有利于亲电试剂的进攻；电子密度低的则有利于亲核试剂的进攻。例如，取代基的诱导效应（$-I$）和共轭效应（$-C$）都使基质的反应中心上的电子密度降低时，基质将有利于亲核试剂的进攻：



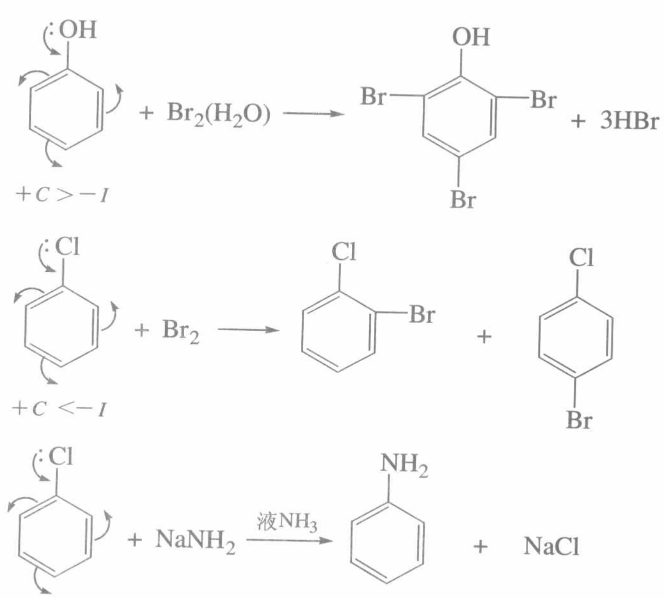
反之，如果取代基具有$+I$ 或$+C$ 效应，则使基质对于亲核试剂的反应活性降低：



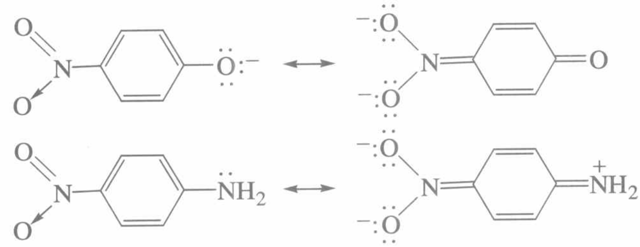
对于亲电试剂的进攻情况恰恰相反，即反应被吸电子取代基（$-I$，$-C$ 效应）所抑制，却被供电子取代基（$+I$，$+C$ 效应）所加速：



对于具有$-I$ 和$+C$ 效应的取代基，当$+C > -I$ 时，取代基显示供电子效应，基质有利于亲电试剂的进攻，当$+C < -I$ 时，取代基显示吸电子效应，基质则有利于亲核试剂的进攻。例如：



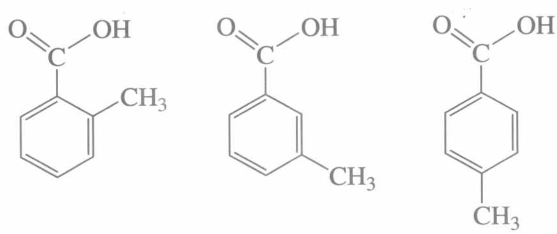
当在取代基与反应中心之间存在直接的共轭作用（效应）时，例如存在于对位的 $-C$ 取代基（对硝基苯酚或对硝基苯胺），使苯酚或苯铵离子的酸度更加增强：



1.5.3 取代基的空间效应

空间效应也叫立体效应（steric effects），它起源于分子中的取代基（原子或原子团）之间的相互影响，这种影响在很大程度上依赖于取代基的空间体积和距离，是由分子的立体因素造成的。

取代基的空间效应和取代基的电子效应类似，对有机分子的性质、反应过程中形成的中间体和过渡状态的稳定性以及有机反应的进程等都有较大的影响。例如，邻位甲基取代的苯甲酸比间位和对位取代的苯甲酸的酸性都强：



p*K*a 3.91 4.27 4.38

上述邻位取代苯甲酸的酸性与诱导效应和超共轭作用结果的“反常”现象，是由于邻位甲基与羧基之间的空间效应（障碍）使羧基与苯环相连的键发生扭转，结果造成羧基和苯环不共平面，破坏了羧基与苯环的共轭效应，导致苯环上的 π 电子不能向羧基离域的结果，如图 1-24 所示。

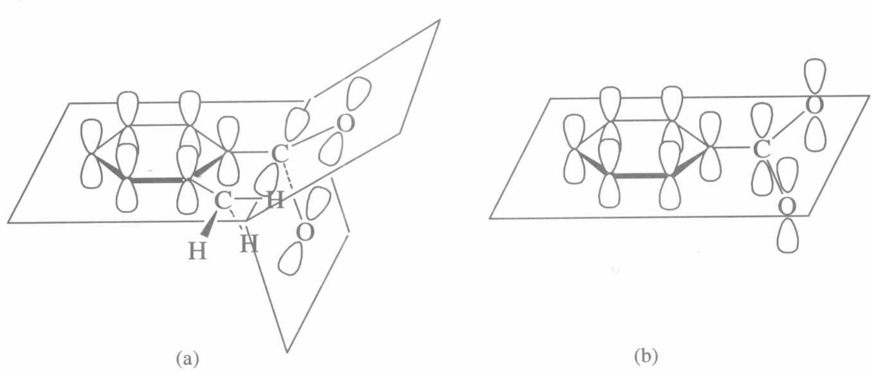
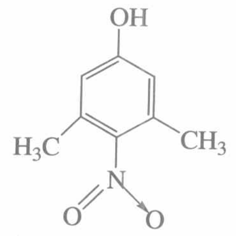


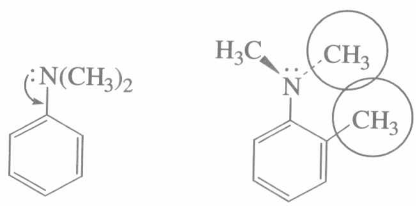
图 1-24 （a）苯环和羧基的共轭破坏；（b）苯环和羧基的共轭允许

3,5-二甲基-4-硝基苯酚的酸性比4-硝基苯酚的酸性小也是由于空间效应影响的结果，即两个甲基与硝基的空间障碍使硝基不能通过苯环与酚羟基氧共轭而只存在硝基的$-I$效应。



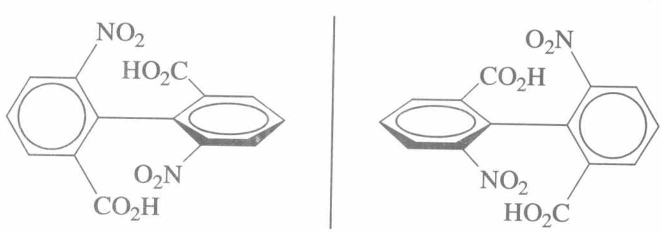
p*K*a　　8.25　　7.21

空间效应对碱的强度也有类似的影响。例如，邻甲基-*N,N*-二甲基苯胺的碱性比*N,N*-二甲基苯胺的碱性强6 倍，这也是由于氨基与苯环的共平面性受到邻位甲基的空间效应的破坏导致氮上的独电子对不能向苯环离域的缘故。



在上述例子中，说明烷基的空间效应大于它的供电子效应，而且烷基的体积越大，其影响也越大。

取代基的空间效应也能够阻碍分子中单键的旋转，从而导致不寻常的异构体。例如，邻位取代的联苯化合物，当取代基的体积较大时，连接两个苯环的单键的自由旋转便受到限制，因而呈现对映异构现象：



取代基的空间效应实际上是一种空间阻碍作用，它对有机分子的反应活性的影响有时在某种程度上比电子效应的影响更为显著。例如，在卤代烷的 S_N2 反应中，α-碳原子或β-碳原子上的烷基数目增多，其空间效应（阻碍）增大，导致 S_N2 反应速率降低（见表 1-14 ）。在这里的空间效应，是由取代基直接对亲核试剂的排拒作用所产生的一种张力，称为F-张 力 (faie 或frontal strain)。如果α-碳原子或β-碳原子上所连的烷基体积越大，则F-张力就越大，反应速率越小。

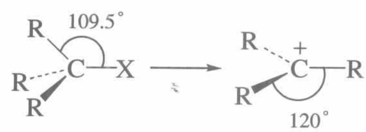
表1-14　溴代烷与乙醇进行S_N2反应的相对速率

R — Br	CH_3Br	CH_3CH_2Br	$CH_3CH_2CH_2Br$	$(CH_3)_2CHCH_2Br$	$(CH_3)_3CCH_2Br$
相对速率	17.6	1.0	0.28	0.03	4.2×10^{-6}

对于卤代烷的 S_N1 反应，其速率决定于反应基质的离解速率，即生成碳正离子的难易和稳定程度。例如，RX 按照 S_N1 历程进行水解时，其反应速率按叔、仲、伯的次序递减，这个次序体现了在决定反应速率的步骤中形成的活性中间体碳正离子的难易和稳定性次序， 即

$$(CH_3)_3C^+ > (CH_3)_2CH^+ > CH_3CH_2^+ > CH_3^+$$

在这里，除与烷基的$+I$诱导效应和$+C$超共轭效应因素有关外，空间效应在这里起了很大作用。在 RX 中，α-碳原子为四面体构型，键角是109.5°左右，当它离解后转变成碳正离子时，为平面构型，键角接近120°。由于叔 RX α-碳原子上三个烷基比仲 RX 两个烷基比伯 RX 一个烷基的空间效应即空间张力很大，为了消除张力，它极易离解形成碳正离子中间体，从而增大了键角（109.5°→ 120°），使拥挤现象得到缓解。



上述的这种空间张力称为B-张力（back strain, 后张力）。实验证明，RX 中 α-碳原子上的取代基的体积越大，B-张力越大，碳正离子越容易生成，S_N1 反应越容易进行，如表1-15所示。

表1-15　一些叔氯代烷在80%乙醇水溶液中的水解反应速率(25 ℃)

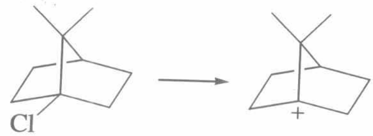
R_3C — Cl	相 对 速 率
$(CH_3)_3C$ — Cl	1.0
$(CH_3)_2C_2H_5C$ — Cl	1.7
$CH_3(C_2H_5)_2C$ — Cl	2.6
$(C_2H_5)_3C$ — Cl	3.0

还有一种在环状化合物分子内所固有的张力，称为I-张力（interna strain）。这种张力是由于环中键的扭曲所引起的，与键角密切相关，因而又叫角张力（angle strain）。角张力对分子的反应活性有显著的影响。例如，小环的烷烃的角张力较大，很不稳定，容易发生加成开环。但1-甲基-1-氯环丙烷与相应的开链化合物相比却很难离解出碳正离子中间体，因为刚性的三元环扭曲成平面构型的120°角将造成更大的张力。

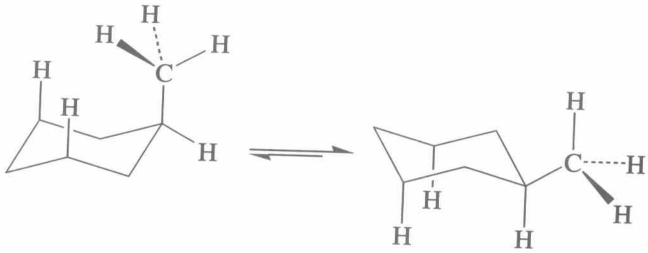


再如，7,7-二甲基-1-氯二环[2,2,1] 庚烷，它与硝酸银的醇溶液回流48 小时也不见有氯原子被取代的反应发生。这是因为两个彼此牵制的刚性环使桥头碳原子难以形成平面构型的

碳正离子，因此S_N1反应难以进行。



此外，空间效应对环己烷衍生物的稳定性也有明显的影响。例如，取代基位于平伏键上的构象比位于直立键上的构象稳定，而取代基的体积越大，则这种影响越显著。



第 2 章　取代反应

我们通常所说的取代反应，是指有机化合物分子中的氢原子被其他原子或基团所取代的反应。然而，更广泛的取代反应是指反应物分子中任何一个原子或基团被试剂中同类型的其他原子或基团所取代的反应，用通式表示为：

$$\mathrm{R{-}L + A \longrightarrow R{-}A + L}$$

$$\mathrm{R = R或Ar}$$

上式中，R —L 称为反应基质或反应底物（给新键提供碳的分子），A 为进攻试剂或进入基团（把一对电子给了基质即亲核试剂，或是从基质获得一对电子即亲电试剂，或是从基质获得一个电子即游离基），L 为离去基团（在基质分裂的反应中分出去的那一部分）。

取代反应是研究范围最广泛的一类反应。根据基质 R —L 共价键分裂的方式和进攻试剂的性质不同，可以将取代反应分为三种类型：

（1）亲核取代反应 (nucleophilic substitution reaction)

亲核试剂进攻反应基质中带部分正电荷或正电荷的原子而发生的取代反应，称为亲核取代反应，通常用 S_N 表示（S 代表取代，N 代表亲核）。

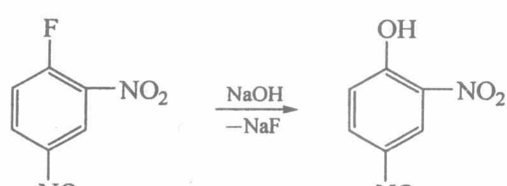
$$\mathrm{R{-}L + Nu^-(Nu:) \longrightarrow R{-}Nu + L^-}$$

在亲核取代反应中，根据反应基质种类的不同，又可分为脂肪族亲核取代反应和芳香族亲核取代反应；根据亲核试剂所进攻的碳原子的不同，又可分为饱和碳原子上的亲核取代反应和不饱和碳原子上的亲核取代反应。在此类反应中，亲核试剂为带负电荷的离子或是带有未共享电子对的中性分子（Lewis 碱），反应时亲核试剂把电子对给了基质，反应基质 R —L 共价键发生异裂，离去基团带着一对成键电子离去（Lewis 碱）。在多数情况下，离去基团不是氢原子而是其他原子或基团。例如：

$$\mathrm{CH_3{-}Br + OH^- \longrightarrow CH_3{-}OH + Br^-}$$

$$\mathrm{CH_3CH_2{-}I + :N(CH_3)_3 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 + I^-}$$

$$\mathrm{CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl + :NH(CH_3)_2 \longrightarrow CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}N(CH_3)_2 + HCl}$$



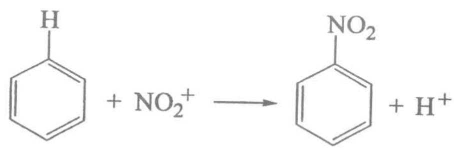
（2）亲电取代反应 (electrophilic substitution reaction)

亲电试剂进攻反应基质中带有部分负电荷或负电荷的原子而发生的取代反应，称为亲电取代反应，通常用S_E表示（S 代表取代，E 代表亲电）。

$$R—L + E^+ \longrightarrow R—E + L^+$$

在亲电取代反应中，根据反应基质的种类不同又可分为脂肪族亲电取代反应和芳香族亲电取代反应；根据亲电试剂所进攻的碳原子的不同，又可分为饱和碳原子上的亲电取代反应和不饱和碳原子上的亲电取代反应。在此类反应中，亲电试剂为正离子（Lewis 酸，具有空轨道），反应时进攻试剂从基质获得一对电子，反应基质 R —L 共价键发生异裂，离去基团以正离子（Lewis 酸）形式离去。例如：

$$CH_3MgCl + HCl \longrightarrow CH_4 + MgCl_2$$



由于脂肪族化合物的亲电取代反应应用范围较少，故在本书中不予讨论。

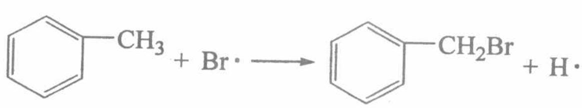
（3）游离基取代反应 (radical substitution reaction)

游离基试剂进攻反应基质中带有单电子的原子而发生的取代反应，称为游离基取代反应，通常用S_R表示（S 代表取代，R 代表游离基）。

$$R—L + A\cdot \longrightarrow R—A + L\cdot$$

在游离基取代反应中，进攻试剂是具有一个未成对电子的游离基，它由电子对的去偶而产生，是非极性共价键的对称分裂，即所谓的均裂。反应时，游离基试剂从基质 R —L 获得一个电子，反应基质 R —L 的共价键发生均裂，离去基团带着一个成键电子以游离基的形式离去。例如：

$$CH_3—H + Cl\cdot \longrightarrow CH_3—Cl + H\cdot$$



2.1 饱和碳原子上的亲核取代反应

2.1.1 概述

饱和碳原子上的亲核取代反应是指脂肪族化合物碳原子上的某一原子或基团在亲核试剂的进攻下所发生的取代反应。进攻试剂可以是负离子，或是具有未共享电子对的中性物质，反应基质 R —L 可以是中性分子或是正离子。这样，饱和碳原子上的亲核取代反应就可能有

四种类型。

（1）中性基质与负离子亲核试剂反应

$$R—L + Nu^- \longrightarrow R—Nu + L^-$$

$$R—I + OH^- \longrightarrow R—OH + I^-$$

（2）中性基质与中性亲核试剂反应

$$R—L + Nu: \longrightarrow R—Nu^+ + L^-$$

$$R—Br + :N(CH_3)_3 \longrightarrow R—\overset{+}{N}(CH_3)_3Br^-$$

（3）正离子基质与负离子亲核试剂反应

$$R—L^+ + Nu^- \longrightarrow R—Nu + :L$$

$$CH_3—\overset{+}{N}(CH_3)_3 + OH^- \longrightarrow CH_3—OH + N(CH_3)_3$$

$$CH_3—\overset{+}{S}(CH_3)_2 + OH^- \longrightarrow CH_3—OH + S(CH_3)_2$$

（4）正离子基质与中性亲核试剂反应

$$R—L^+ + Nu: \longrightarrow R—Nu^+ + :L$$

$$Ph—N_2^+ + H_2O: \longrightarrow Ph—\overset{+}{O}H_2 + N_2 \xrightarrow{-H^+} Ph—OH$$

此外，含质子的溶剂（Sol —OH）也可以作为亲核试剂与含离去基的化合物发生亲核取代反应，生成稳定的产物，这样的反应通常称为溶剂解反应（solvolytic reaction）。

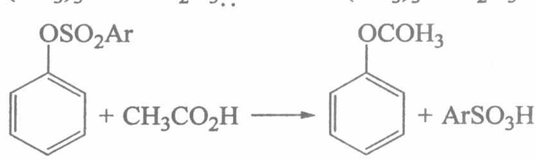
$$R—L + Sol—\ddot{O}H \longrightarrow R—\overset{+}{O}(H)—Sol + L^-$$

$$R—\overset{+}{O}(H)—Sol \longrightarrow R—OSol + H^+$$

所谓溶剂解反应，就是反应基质在没有外加试剂的条件下，在指定溶剂中和在溶剂分子的参与下所发生的反应。根据所用的溶剂是水、乙醇还是乙酸，分别称为水解、乙醇解、乙酸解等。例如：

$$(CH_3)_3CBr + H_2O: \longrightarrow (CH_3)_3COH + HBr$$ （水解）

$$(CH_3)_3CCl + C_2H_5\ddot{O}H \longrightarrow (CH_3)_3COC_2H_5 + HCl$$ （醇解）



（乙酸解）

$$(CH_3)_2CHI + CH_3CO_2H \longrightarrow (CH_3)_2CHOCOCH_3 + HI$$ （乙酸解）

在上述所有的情况下，亲核试剂必须带有未共享的电子对，离去基团一般是吸电子基，它通过其诱导效应预先使 C—L 键极化。表2-1 中列出了饱和碳原子上重要的亲核取代反应。

表 2-1　饱和碳原子上重要的亲核取代反应

反　　应	特　　点
卤代烷的水解： $R—X + H_2O + NaOH \longrightarrow R—OH + NaX$ （X=Cl，Br，I）	S_N1 或 S_N2 历程；可能发生副反应，生成烯烃
卤代烷被羧基取代（羧酸酯的合成）： $R—X + R'COONa \longrightarrow R'COOR + NaX$	R=1° 或 2°；S_N2 历程
氰离子的取代（Kolbe 氰合成反应）： $R—X + NaCN \longrightarrow R—CN + NaX$	R= 一级或二级；S_N2 历程
卤离子交换（Finkelstein）： $R—X + NaX' \xrightarrow{CH_3COCH_3} R—X' + NaX$	R= 一级或二级；S_N2 历程； X= Cl，X' = Br，I
炔烃的合成： $R—X + NaC\equiv CH \xrightarrow{液NH_3} RC\equiv CH + NaX$	R= 一级；S_N2 历程 X= Cl，X' = Br，I
Willianmson 醚合成反应： $R—X + R'ONa \longrightarrow R—OR' + NaX$	R 必须一级或二级；可能发生副反应，生成烯烃
醇与 HX 的酯化和卤代烷的碱性水解： $R—OH + HX（或PX_3或SOX_2）\rightleftharpoons R—X + H_2O$	S_N2 或 S_N1，依赖 R 的结构和反应条件
醇脱水成醚： $2ROH \xrightarrow[\triangle]{H_2SO_4} R—O—R + H_2O$	S_N2 或 S_N1，依赖 R 的结构，可能发生副反应生成烯烃
醚的裂解： $R—O—R' + HCl \xrightarrow[\triangle]{H_2SO_4} ROH + R'X（X=Br，I）$	R'=CH_3，$(CH_3)_3C$，$C_6H_5CH_2$，S_N1 历程
胺的烷基化： $R—X + NHR'_2 \longrightarrow R—NR' + HX$	R= 一级或二级；S_N2 历程
胺的季铵化： $R—X + NR'_3 \longrightarrow R—\overset{+}{N}R'_3X^-$	R= 一级或二级；S_N2 历程

2.1.2 亲核取代反应历程（mechanism of nucleophilic substitution reaction）

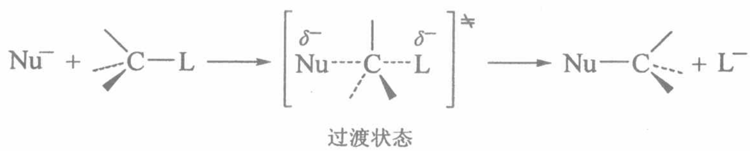
饱和碳原子上的亲核取代反应与其他类型的反应相比，研究得更为详细，并且历史较长。这类反应最经典的例子，是由碱的水溶液将一个卤代烷转变成相应的醇：

$$R—X + OH^- \longrightarrow R—OH + X^-$$

英国化学家C.K.Ingold 和E.D.Hughes通过对各种亲核试剂与卤代烷类化合物反应的动力学测定结果，提出了亲核取代反应存在两种极端历程，即双分子亲核取代反应历程和单分子亲核取代反应历程。许多立体化学现象也表明了亲核取代反应历程存在上述两种极端情况。

（1）双分子亲核取代反应历程 (mechanism of bimolecular nucleophilic substitution reaction)

在亲核取代反应中，反应基质和亲核试剂两者都参与了反应速率控制步骤（即过渡状态的形成），亲核试剂的进攻与离去基团的离去是协同发生的，这种反应称为双分子亲核取代反应(bimolecular nucleophilic substitution reaction)，通常用S_N2表示（S代表亲核，N代表取代，2代表双分子），其反应历程称为双分子亲核取代反应历程。在S_N2反应中，C—L键的断裂和C—Nu键的形成是同时而且连续发生的，即亲核试剂Nu^-从离去基团的背面进攻极化了的反应基质R→L，并与其在一定距离处发生作用（量子力学计算表明，亲核试剂沿着碳原子和离去基的轴线进行反应所需的能量最小，即场效应和空间阻碍作用最小）。在这一过程的同时，亲核试剂与反应基质的中心碳原子开始共用它的电子对，其所带负电荷部分减少；离去基则部分地带走了它与中心碳原子共用的电子对，形成部分负电荷。当Nu—C键的形成和C—L键的断裂（裂解所需的部分能量可由形成新键时所放出的能量补偿）达到平衡时，反应体系具有最高的能量，称为过渡状态（见图2-1）。在过渡状态中，Nu—C键尚未完全形成，C—L键也尚未完全断裂。随着反应的进一步进行（由于过渡状态的能量很高），当C—L键完全断裂时，Nu—C键也便完全形成了。其反应中的能量变化，如图2-1所示。



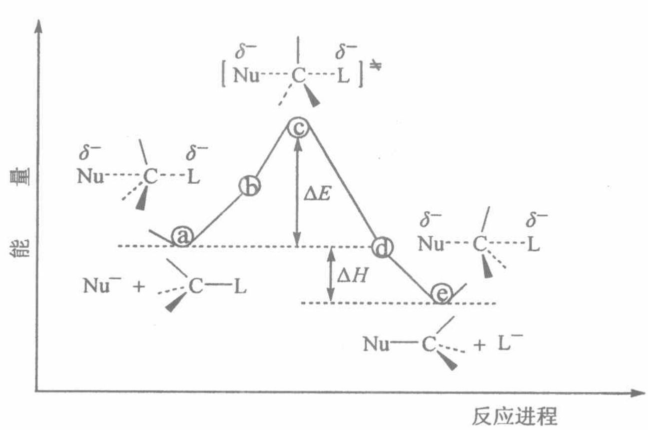


图2-1 S_N2反应进程中的能量变化

在过渡状态期间，中心碳原子为 sp^2 杂化，三个未起反应的基团和中心碳原子大致成一个平面，当取代基完全一样时，它们正好处于同一平面，如图2-2 所示。

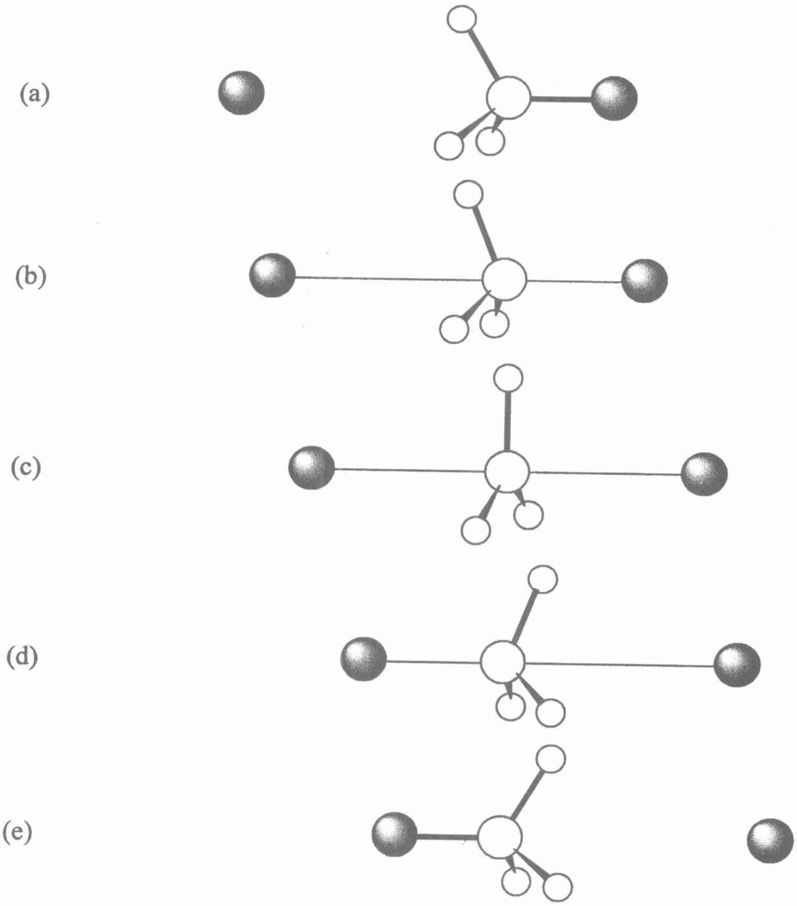
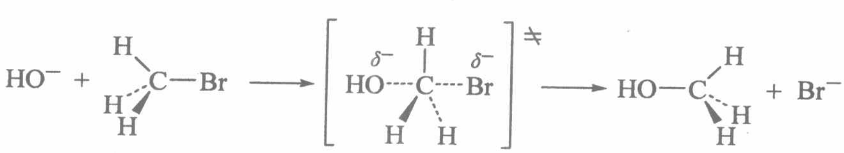
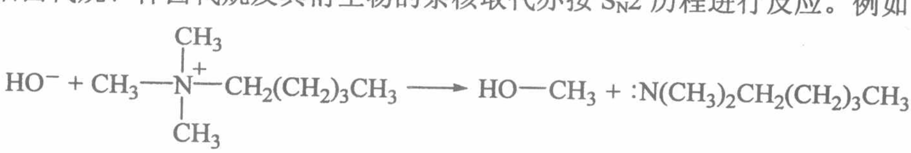


图 2-2　图 2-1 中从基质到产物反应结构示意图解

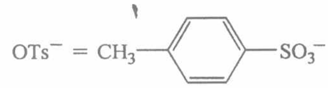
S_N2 反应最经典的例子是甲基溴在极性很弱的溶剂（如丙酮）中的碱性水解：



许多伯卤代烷、仲卤代烷及其衍生物的亲核取代亦按 S_N2 历程进行反应。例如：



$$CH_3—\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}—OTs + N_3^- \longrightarrow N_3—CH(CH_3)_2 + OTs^-$$



（A）S_N2 反应的动力学特征

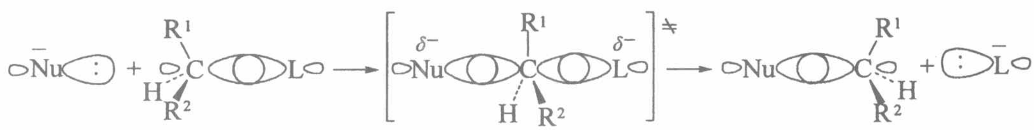
由于 S_N2 反应在过渡状态中 Nu^-与 RL 部分键合，因此反应的总速率取决于两者的浓度，即RL 的反应速率与[RL] 和[Nu^-] 成正比，故在理想情况下 S_N2 反应遵循动力学二级反应，即反应速率是 RL 和 Nu^-两者浓度乘积的函数：

$$速率 = \frac{-d\,[RL]}{dt} = k\,[RL][Nu^-] = \frac{-d\,[RNu^-]}{dt}$$

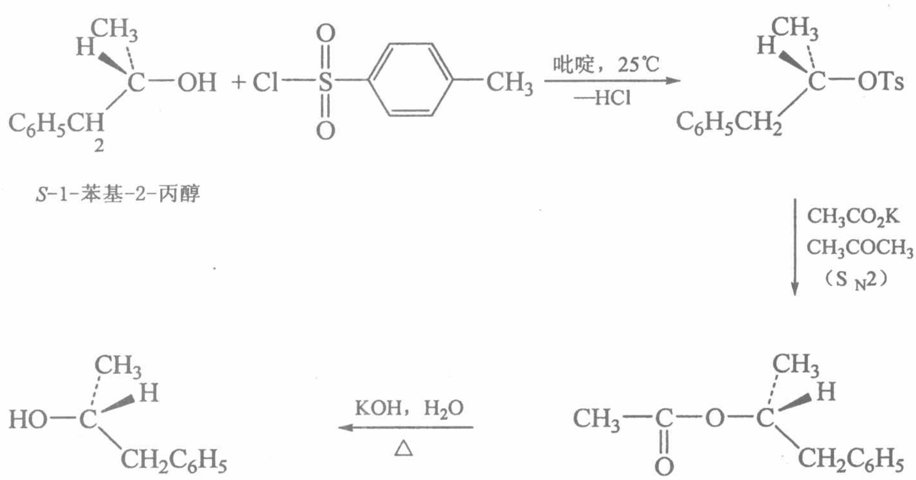
上式中，$-d[RL]/dt$ = 消失速率；[RL] = 时间 t 时反应基质的浓度；[Nu^-] = 亲核试剂的浓度；k = 速率常数。

（B）S_N2 反应的立体化学特征——构型反转

由于反应基质的中心碳原子（与离去基团直接相连的碳原子）在 S_N2 反应的任何一个阶段中均不丧失四价键的性质，并且亲核试剂是从离去基的背面进攻中心碳原子，因而中心碳原子为手性的基质的 S_N2 反应必然伴随手性碳原子构型的反转，即所得产物的构型与反应基质的构型相反，其过程可表示如下：



例如，S-1-苯基-2-丙醇磺酰化后成酯再水解（“复原”），则得到 R-1-苯基-2-丙醇，表明了在 S_N2 反应过程中发生了构型的反转。

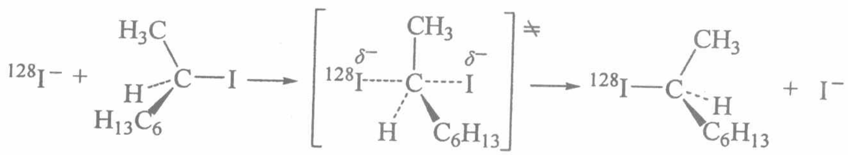


S-1-苯基-2-丙醇

R-1-苯基-2-丙醇

在化学反应中构型反转的现象是德国化学家 Walden 在1896 年首先发现的，故亦称为 Walden 反转。上式说明了S_N2 反应伴随Walden 反转这一过程，它像似大风中的雨伞的翻里向外。

证明 S_N2 反应总是伴随构型反转的实验是由 Ingold 和 Hughes 等人完成的。他们利用旋光性的 *R*-2-碘辛烷与放射性同位素碘离子（NaI^{128}）在丙酮中进行交换反应，并测定该反应的同位素交换速率（由回收原料的放射性），即取代反应速率与计算反应的反转速率（溶液的比旋光度降低速率即构型转化速率）进行比较，发现它们在实验误差内是完全一样的：



(*R*)　　　　　　(*S*)

在这个反应里，先是各自交换，然后产生*S*异构体。每一个*R*异构体变成 S 异构体后，它就同另一个未起反应的 *R* 异构体组成不旋光的外消旋体（*R*/*S*），当交换进行到一半时，旋光性便完全消失，于是达到平衡。由于每发生一次交换反应（转化）都产生两个外消旋体分子（*R* 和 *S*），所以外消旋化速率是转化速率的 2 倍。

因此，S_N2 反应是双分子过程和动力学二级反应，不包含中间体（只涉及一个活化络合物），并随反应进程在取代中心（手性基质）发生构型反转。

（2）单分子亲核取代反应历程 (mechanism of nuimolecular nucleophilic substitution reaction)

在亲核取代反应中，反应基质 RL 的 R—L 键首先在溶剂的作用下缓慢离解（即溶剂解，由L 的吸电子性引发）形成溶剂化的碳正离子中间体和 L^-，然后是Nu^-（或 Nu:）对高能量的碳正离子中间体的快速进攻，或在适宜的条件下溶剂与碳正离子中间体结合而生成取代产物：

$$R-L \xrightarrow[\text{慢}]{\text{溶剂}} [\,R\cdots L-HO-Sol\,] \longrightarrow \underbrace{R^+ + L^-}_{\text{溶剂化离子}}$$

$$R^+ + Nu^- \xrightarrow{\text{快}} R-Nu$$

$$R^+ + H\ddot{O}-Sol \longrightarrow R-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{+}{O}}-Sol \xrightarrow{-H^+} R-O-Sol$$

由于在该反应过程中的第一步需要 C—L 键的异裂，因而需要能量（可由生成的离子的溶剂化能得到补偿），所以这一步反应是慢的，而第二步反应是高活性的碳正离子与亲核试剂的酸碱结合，反应特别迅速，因此整个反应速率只决定于第一步慢过程。由于在决定反应速率的慢步骤中只涉及一种分子，因 此 把 按 这 样 的 历 程 进 行 的 反 应 称为单分子亲核取代反应

(nuimolecular nucleophilic substitution reaction)，通常用 S_N1 表示（S 代表取代，N 代表亲核，1 代表单分子），其反应历程称为单分子亲核取代反应历程。S_N1 反应的反应进程与能量的关系如图2-3 所示。

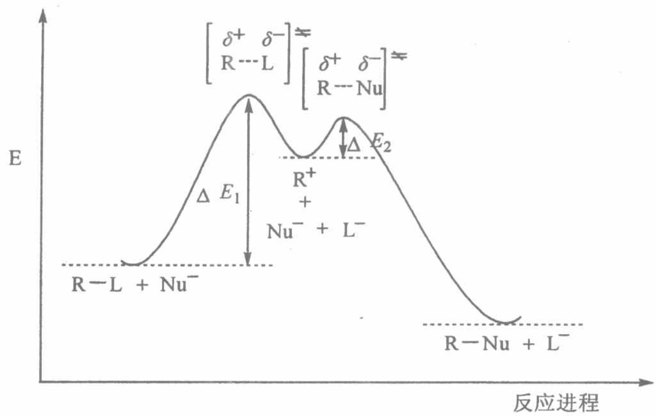


图 2-3　S_N1 反应进程中的能量变化

S_N1 反应的典型例子是叔丁基溴以 80%C_2H_5OH/H_2O 为溶剂（为保持较低的极性和具有溶解卤代烷的能力）于 55 ℃时的碱性水解：

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[55℃,\text{慢}]{80\%C_2H_5OH/H_2O} (CH_3)_3\overset{+}{C} \xrightarrow[\text{快}]{OH^-} (CH_3)_3COH$$

$$(CH_3)_3\overset{+}{C} \xrightarrow[\text{快}]{H_2O} (CH_3)_3\overset{+}{C}OH_2 \xrightarrow{-H^+} (CH_3)_3COH$$

叔卤代烷和共轭稳定的仲卤代烷以及它们的衍生物（如酯类等）在极性溶剂中一般都按 S_N1 历程进行反应。例如：

$$(C_6H_5)_2CH-Br \xrightarrow[-Br^-]{\text{丙酮}} (C_6H_5)_2CH^+ \xrightarrow{H_2O} (C_6H_5)_2CH-\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{-H^+} (C_6H_5)_2CHOH$$

$$(C_6H_5)_2CH-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \xrightarrow[-N(CH_3)_3]{\text{丙酮}} (C_6H_5)_2CH^+ \xrightarrow{OH^-} (C_6H_5)_2CHOH$$

$$(C_6H_5)_2CH-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C_6H_5 \xrightarrow[-C_6H_5CO_2]{C_2H_5OH} (C_6H_5)_2CH^+ \xrightarrow{C_2H_5OH}$$

$$(C_6H_5)_2CH-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{+}{O}}-C_2H_5 \xrightarrow{-H^+} (C_6H_5)_2CHOC_2H_5$$

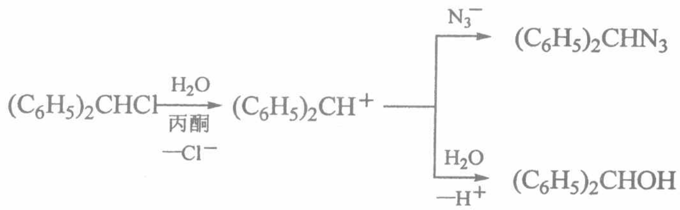
（A）S_N1 反应的动力学特征

动力学研究表明，S_N1 反应速率只与反应基质本身的浓度有关，而与亲核试剂（非溶剂

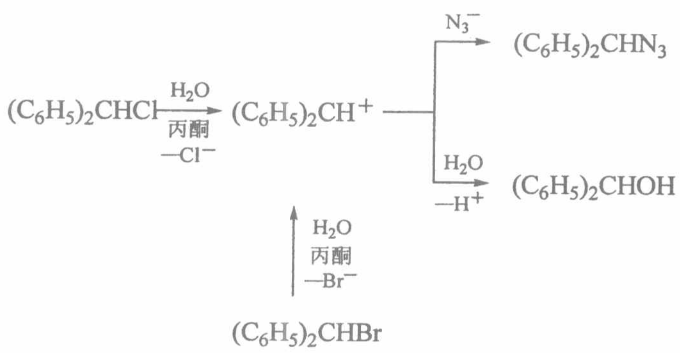
的亲核试剂）的浓度无关，反应速率对反应基质是一级，对亲核试剂是零级，因此 S_N1 反应遵循动力学一级反应：

$$速率 = \frac{-d[RL]}{dt} = k[RL] = \frac{-d[RNu]}{dt}$$

例如：二苯基氯甲烷在含有0.02mol 的NaN_3或0.06mol 的NaN_3的含水丙酮中几乎以相同的速率进行反应，这种结果与在慢的电离步骤之后再与亲核试剂反应是一致的：



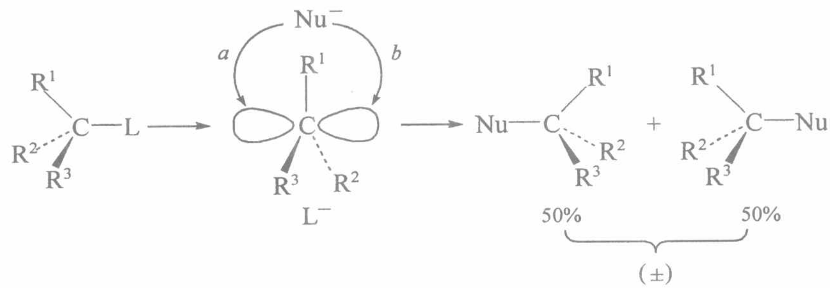
类似地，二苯基氯甲烷和二苯基溴甲烷在含有 NaN_3 的含水丙酮中以不同的速率进行反应，但两种卤代烷都给出相同的产物比，这也是与先进行产生碳正离子的电离作用这一决定速率的步骤后亲核试剂再进攻相一致的：



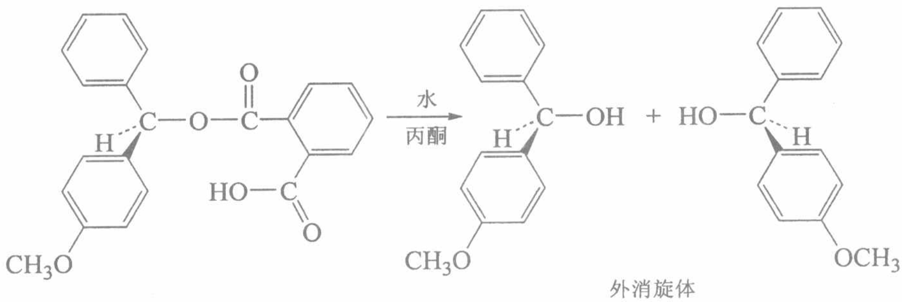
S_N1 和 S_N2 反应在动力学上的区别可通过加入竞争性的亲核试剂后，观察其对总的反应速率的效应来获得。例如添加 N_3^-，则总的亲核试剂的浓度增加，对于 S_N2 反应方式，反应速率方程式中包含了[Nu^-]项，由于增加了[Nu^-]，因此必然导致反应速率的提高；反之，在 S_N1 反应方式中，其速率方程式在速率控制步骤中并不包括[Nu^-]，因此加N_3^-对观察到的反应速率就不会有显著的影响。

（B）S_N1 反应的立体化学特征和亲核取代反应中的离子对理论

S_N1 反应的速率控制步骤是形成平面构型的碳正离子中间体，因而 Nu^- 或 Sol—OH 可以从平面型碳正离子的空 p 轨道的两瓣等概率地进攻。如果反应基质中连接离去基团的碳原子是手性碳原子，并且在反应中生成的碳正离子中间体又特别稳定（相当长的时间内作为一个独立质点存在），则反应后生成与反应基质的构型相同（构型保持）和构型相反（构型反转）各占 50% 的外消旋体，即反应发生外消旋化。



例如：



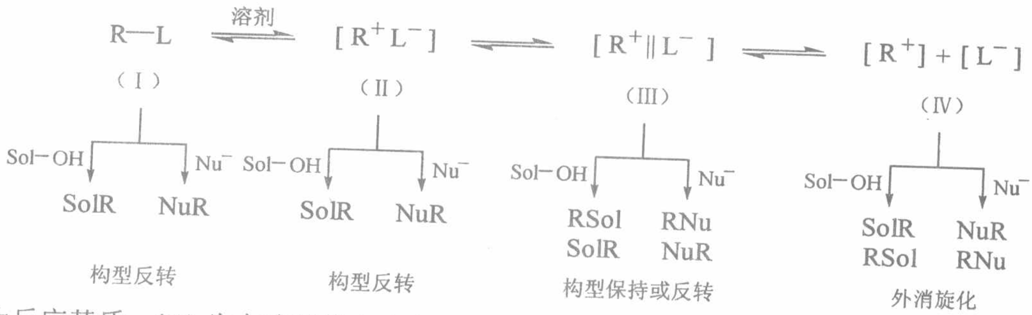
但实验表明，这种理想的外消旋化反应是很少见的，通常在得到外消旋化产物的同时，伴随着一定程度的构型反转，即得到外消旋化和构型反转的混合产物（少数情况则是外消旋化伴随构型保持），它们的相对比例依赖于反应基质所形成的碳正离子的相对稳定性和溶剂的亲核性。碳正离子的稳定性越高，则外消旋化的比例越高；溶剂的亲核性增强，则反转的比例增加。例如：

$$(+)\text{-}C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{80\ \%CH_3COCH_3/H_2O} C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \quad \begin{array}{l}98\ \%\text{外消旋化}\\2\ \%\text{构型反转}\end{array}$$

$$(+)\text{-}C_6H_{13}\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{80\ \%CH_3COCH_3/H_2O} C_6H_{13}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \quad \begin{array}{l}34\ \%\text{外消旋化}\\66\ \%\text{构型反转}\end{array}$$

$$(+)\text{-}C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \quad \begin{array}{l}80\ \%\text{外消旋化}\\20\ \%\text{构型反转}\end{array}$$

用1950 年以后由S.Winstein 等人提出的离子对历程 (ion-pair mechanism) 可对上述实验现象进行解释。对于中性反应基质 R —L 来说，在溶剂中的离解是分步进行的，其过程可表示如下：



(I) 为反应基质；(II) 为在溶剂笼中电离生成的紧密离子对，R^+和 L^-通过静电引力紧密地靠在一起，其整体被溶剂化，它们中间不存在溶剂分子；(III) 为溶剂介入离子对，部分溶剂分子挤入两离子之间，由(II) 进一步电离而生成，但仍作为一个整体被溶剂化；(IV) 则代表完全离解并被溶剂分开的溶剂化了的自由离子。从离子对历程可以看出，溶剂解发生在不同阶段将得到不同的结果。在溶剂分解反应中，若反应发生在阶段(I) 和阶段(II)，则由于离去基L 或L^-（与试剂电荷相同）的屏蔽作用，导致Nu^- 或Sol（来自溶剂化离子对的外壳）只能从离去基的反面进攻而得到构型反转产物. 属于 S_N2 历程；若溶剂解反应发生在阶段(III)，则 Nu^- 或溶剂 So1 可以从 R^+的两面进攻, 导致生成构型反转和构型保持的产物，属于 S_N1 历程，但往往是不均等的；若溶剂解反应发生在阶段(IV)，由于“自由”的R^+为平面构型，则 Nu^- 或So1 可以对R^+的两面均等地进攻，导致生成等量的构型反转产物和构型保持产物，属于 S_N1 历程，在此种情况下，R^+ 存在的时间越长（即越稳定），则外消旋化的比例越高，而溶剂的亲核性越强，R^+存在的时间越短，则导致反转的比例增高。由此可见，在某些情况下，在基质电离之后和 Nu^-与 R^+结合之前，溶剂对于保持特定的构型具有重要的作用，因此在极性介质中，基质容易离子化，碳正离子稳定性大，亲核试剂的亲核能力弱，则溶剂解容易发生在阶段(III) 和阶段(IV)，外消旋化常常更占优势，这种介质对 S_N1 反应更为有利。例如 2-溴辛烷按 S_N1 历程水解时，外消旋化的程度为30%～50%，而 α-溴苯乙烷水解时外消旋化程度几乎是100%。因此，在 S_N1 反应中，构型反转和外消旋产物的数量与亲核试剂进攻紧密离子对和进攻溶剂化碳正离子的竞争有关。

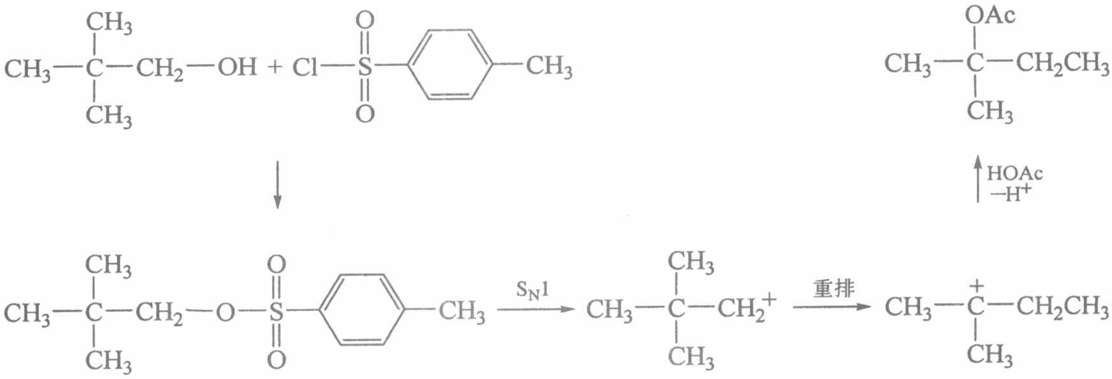
根据离子对历程，可以认为S_N2 反应是发生在亲核试剂进攻反应基质阶段，因此立体化学特征是构型反转。S_N1 反应涉及离子对的各个阶段，因此立体化学比较复杂。同时，运用离子对历程可以解释 S_N1 历程中光活性与动力学数据不一致等问题。所以，利用离子对历程可以比较好地解释亲核取代反应。

需要注意的是，对S_N1 反应来说，外消旋化作为对立体化学的要求与S_N2 反应的构型反转相比明显地要小得多。

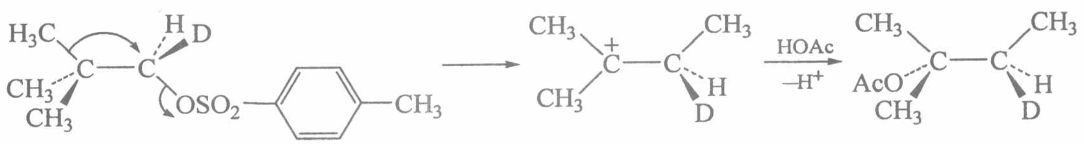
（C）S_N1 反应中碳正离子的重排

S_N2 反应历程与S_N1 反应历程的明显区别在于：S_N2 反应是反应基质连续转变为产物的协同反应，在此过程中出现一个过渡状态，没有中间体介入；而S_N1 反应是非协同的分步反应，即反应基质不是连续转变为产物，在此过程中有中间体生成。但是，这种区别并不绝对

清楚。例如，对甲基苯磺酸新戊酯的乙酸解实验表明，反应经S_N1 历程发生碳骨架重排：



如果采用一个 α-氘代的对甲基苯磺酸新戊酯，产物则是一个旋光性的乙酸酯，其中产物的构型与基质相反，即发生了构型的反转，这似乎是 S_N2 过程，因为真的含有碳正离子中间体的话，产物的旋光性必定消失。然而，动力学测定结果，该反应归属于 S_N1 过程，并被看作反应的开始是由对甲基苯磺酰氧基的离解得到一个起始的碳正离子，而一个相邻的甲基随着对甲基苯磺酰氧基的离去，通过背面接近迁移（重排）到碳正离子中心，因而具有碳正离子特征，但实质上是协同进行的，因而混淆了S_N1 和 S_N2 的明显界线。



（旋光性的）　　（重排后的碳正离子）　　（旋光性的）

2.1.3 影响亲核取代反应历程的因素

纯粹的S_N1 和 S_N2 反应只是一种理想情况，而大多数亲核取代反应都介于二者之间，都与上述理想的极端情况不符。对一个特定的亲核取代反应来说，其 S_N1 或 S_N2 的性质究竟占何种程度的优势，在某种程度上主要取决于基质的结构、溶剂的极性、亲核试剂和离去基团的性质等因素。

（1）基质结构的影响

（A）对 S_N1 的影响——取代基的电子效应

一个亲核取代反应能否按 S_N1 历程进行，关键在于基质 C—L 键的离子化，即C—L 键的L 能否以 L^- 形式离去和生成较稳定的R^+中间体，因此任何能使R^+稳定的因素都将有利于 S_N1 反应的进行，并将提高其反应速率。从不同结构的溴代烷在甲酸溶液（极性较强的溶剂）中按 S_N1 历程进行的水解反应相对速率（见表2-2），可以看出 α-C 上甲基取代基的增加对 S_N1 反应速率的影响，如叔丁基溴的相对水解速率是溴甲烷的 10 000 万倍。由于 S_N1 过程的相对速率体现了生成的碳正离子中间体的速率，故在 S_N1 反应中 R—L 的活性次序与相应碳正离子的稳定次序是一致的，即 S_N1 反应的活性是受电子因素控制的。

$$(CH_3)_3C—L \gg (CH_3)_2CH—L > CH_3CH_2—L > CH_3—L$$

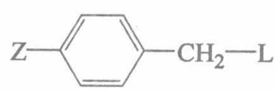
$$(CH_3)_3C^+ > (CH_3)_2CH^+ > CH_3CH_2^+ > CH_3^+$$

表 2-2　溴代烷在 S_N1 反应中的相对速率

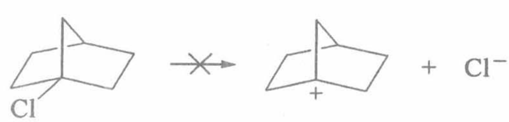
$$R—Br + H_2O \xrightarrow{HCOOH} R—OH + HBr$$

溴代烷	相对速率
$(CH_3)_3CBr$	10^8
$(CH_3)_2CHBr$	45
CH_3CH_2Br	1.7
CH_3Br	1.0

表 2-2 表明，基质的 α-C 上取代基的电子效应对 S_N1 反应活性有较大的影响。关于取代的电子效应对 S_N1 反应活性的影响，可借测定下面化合物的取代速率来说明：



在上面的化合物中，由于原子团 Z 远离反应中心，所以 Z 的空间效应可以忽略不计。实验结果表明，当 Z 为供电子基（$+I$ 或$+C$）时，使 S_N1 反应速率加快；当 Z 为吸电子基（$-I$ 或$-C$）时，S_N1 反应速率减慢。这是由于Z 的供电子作用使生成的碳正离子的正电荷得到分散，即使碳正离子稳定，而吸电子作用则使形成的碳正离子的正电荷更集中，因而使碳正离子的稳定性降低。稳定的碳正离子具有平面的构型，不能获得平面构型的碳正离子很难形成。例如，1-氯-二环-[2,2,1]-庚烷很难通过S_N1 反应，因为桥头碳正离子由于张力过大而不能成为平面型的。



此外，取代基的空间效应对 S_N1 反应也有一定的影响，但并不显著（见表2-3）。一般是 β-C 上的取代基增多，S_N1 反应速率略有增加，这是因为在 α-C 上的取代基较大时，产生的角张力也较大，为了消除张力（Back 张力，即后张力，为空助效应），C —L 键易于解离形成碳正离子中间体（即从原来基质的sp^3杂化碳原子的四个取代基四面体排列转变成只带有三个取代基的具有 sp^2 杂化碳原子的平面型排列），从而增大了键角，使拥剂现象得到缓解。因此，只有当烷基特别能形成稳定的碳正离子和（或）对亲核试剂的背面进攻存在严重的空间阻碍时，S_N1 反应才是有利的。

表 2-3　立体效应对 S_N1 反应的影响

$$R-Br + CH_3CH_2OH + H_2O \xrightarrow{HCOOH} R-OC_2H_5 + R-OH$$

溴代烷	相对速率
$CH_3C(CH_3)_2Br$	1.0
$CH_3CH_2C(CH_3)_2Br$	1.78
$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2Br$	1.22
$(CH_3)_3CC(CH_3)_2Br$	1.68

在表2-3 的反应中有两个亲核试剂，它们同时又是反应溶剂。这种亲核试剂又作为溶剂的亲核取代反应叫做溶剂分解反应。如果亲核试剂是水，这种反应就称为水解反应。

（B）对 S_N2 的影响——取代基的立体效应

一个亲核取代反应能否按 S_N2 历程进行，关键在于过渡状态的形成，而中心碳原子上电子密度越低和空间效应越小的基质，就越容易受到亲核试剂的进攻而形成过渡状态，其反应活性也就越大。例如不同结构的溴代烷在无水丙酮（极性较小的溶剂）中与碘化钾作用，按 S_N2 历程反应的相对速率如表2-4 和表2-5 所示。

实验表明，取代基的电子效应对 S_N2 反应的影响没有 S_N1 明显（α-C 上的甲基与反应中心之间的距离使其诱导效应不明显），而取代基的空间效应在 S_N2 反应中比 S_N1 反应更为显著。这是由于基质的 α-C 和 β-C 上的氢原子被体积较大的甲基取代以后，其空间效应阻碍了亲核试剂从离去基团的背面对中心碳原子的进攻，并且增加了反应的活化能而使过渡状态过于拥挤而难于形成，所以 α-C 和 β-C 上的取代基空间效应越大，就越增加取代的难度（见图2-4 和图2-5）。例如，叔丁基溴的亲核取代速率是乙基溴的千分之一（见表2-4），而新戊基溴$(CH_3)_3CCH_2Br$ 的亲核取代反应速率几乎是乙基溴的百万分之一（见表2-5）。

表 2-4　α-C 上空间效应对 S_N2 反应速率的影响

$$R-Br + I^- \xrightarrow{CH_3COCH_3} R-I + Br^-$$

溴代烷	相对速率
CH_3Br	150
CH_3CH_2Br	1.00
$(CH_3)_2CHBr$	0.01
$(CH_3)_3CBr$	0.001

表 2-5　β-C 上空间效应对 S_N2 反应速率的影响

$$R—Br + CH_3CH_2O^- \xrightarrow[55\ ℃]{C_2H_5OH} R—OC_2H_5 + Br^-$$

溴代烷	相对速率
CH_3CH_2Br	1.00
$CH_3CH_2CH_2Br$	2.8×10^{-1}
$(CH_3)_2CHCH_2Br$	3.0×10^{-2}
$(CH_3)_3CCH_2Br$	4.2×10^{-6}

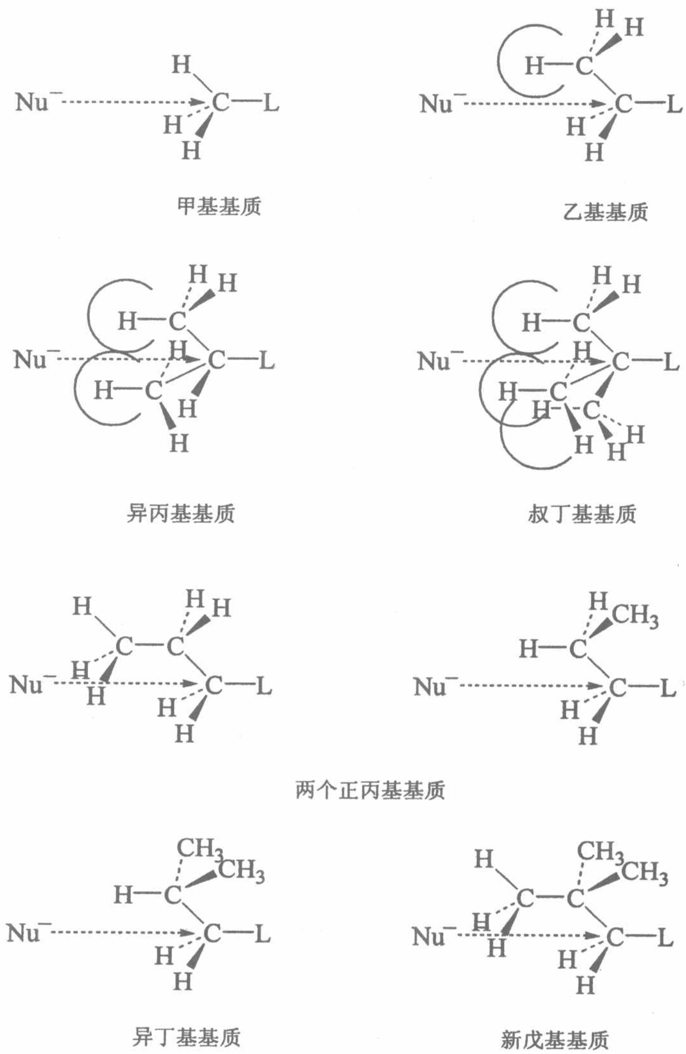
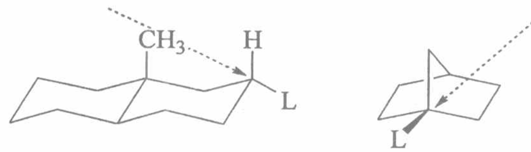


图 2-4　S_N2 反应中的空间效应



桥头碳上的直立甲基阻碍了亲核试剂向反应中心背面进攻

亲核试剂不能从分子的“内部”接近C_1的背面

图 2-5 桥环化合物 S_N2 反应中的空间效应

综上所述，基质中烃基的结构对亲核取代反应按哪一种历程进行有很大的影响。凡是能使中心碳原子上的电子密度增高而有利于离去基带走成键电子对而解离为L^-和较稳定的R^+的基质（叔烷基基质），主要按 S_N1 历程进行反应；凡是能使中心碳原子上的电子密度降低或空间效应减少而有利于亲核试剂从背面进攻中心碳原子形成过渡状态的基质（甲基基质和伯烷基基质），主要按 S_N2 历程进行反应；而仲烷基基质则既可以按 S_N1 历程进行反应，又可以按 S_N2 历程进行反应，如图2-6 所示。

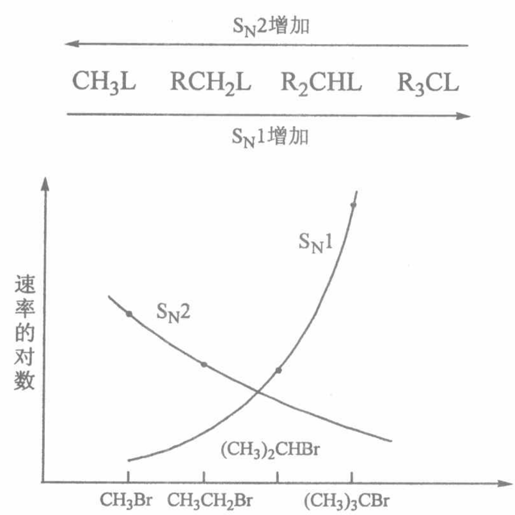
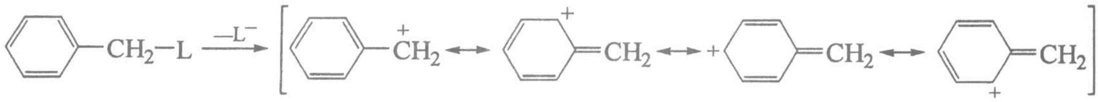


图 2-6 溴代烷在稀 NaOH 的含 H_2O/C_2H_5OH 溶液中水解时的反应速率图

从图2-6（动力学研究结果）可以看出，这一系列化合物自左到右横向转变时，反应级数逐渐改变，因此推测它们的反应历程（反应性）也随着改变，即溴甲烷和溴乙烷遵循二级速率方程式；而2-溴丙烷则是一个二级和一级的混合方程式，两者相对的比例视羟离子的起始浓度而定（起始浓度越高，则二级反应的比例越大），而总的速率降到系列的最低点；2-甲基-3-溴丙烷则遵循一级速率方程式。

烯丙基型和苄基型基质，S_N1 反应速率和 S_N2 反应速率都将明显增大。这是因为在 S_N1 反应中，它们生成的碳正离子中间体都具有相当的共振稳定性：

$$H_2C{=}CHCH_2{-}L \xrightarrow{-L^-} \left[H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH_2\right]$$



而在 S_N2 反应中，过渡状态的中心碳原子的 *p* 轨道与双键或苯环形成共轭体系，使过渡状态的能量降低，如图2-7 所示。

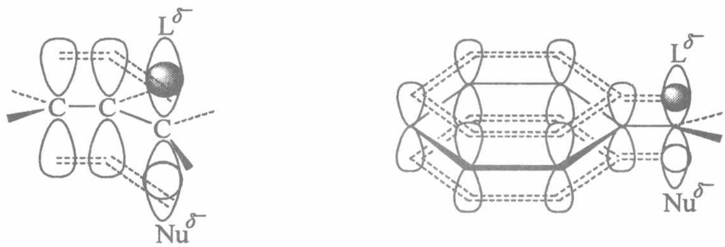


图 2-7　烯丙基型和苄基型基质在 S_N2 反应中形成的过渡状态轨道共轭示意图

在 S_N1 反应中，苄基型基质比类似的烯丙基型基质的活性大（见表2-6）。当共轭双键或共轭苯基数目多于一个时，S_N1 反应的速率将增加得更快。

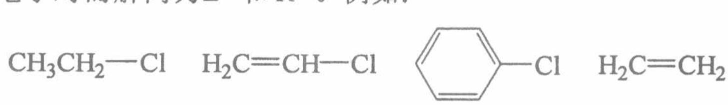
表 2-6　ROTs 与 C_2H_5OH 的 S_N1 反应相对速率

$$R—OTs + C_2H_5OH \xrightarrow{S_N1} R—OC_2H_5 + HOTs$$

R	$K_{相对}$	R	$K_{相对}$
C_2H_5	0.26	$C_6H_5CH_2$	100
$(CH_3)_2CH$	0.69	$(C_6H_5)_2CH$	$\sim 10^5$
$CH_2═CHCH_2$	8.60	$(C_6H_5)_3C$	$\sim 10^{10}$



乙烯基型和苯基型基质对亲核取代反应极不活泼，无论是 S_N1 反应还是 S_N2 反应一般都很难发生或根本不能发生。这是因为乙烯基型和苯基型基质的 α-C 原子是 sp^2 杂化，比 sp^3 杂化碳原子具有较大的电负性，因此对C —L 键的价电子对吸引力更大，导致它们的偶极矩比 Csp^3—L 键小，C —L 键的键长缩短（其他条件相同时，较短的键就是较强的键），离去基L 很难带走成键电子对而解离为L^-和 R^+。例如：



	$CH_3CH_2—Cl$	$H_2C═CH—Cl$		$C_6H_5—Cl$	$H_2C═CH_2$
键长(nm)	0.178	0.138	0.137	0.169	0.133
μ (D)	2.5		1.46	1.75	0

此外，离去基的未共享电子对与 π 键发生共轭作用，其电子密度部分离域到 C —L 键上，使 C — L 大大增强：



某些反应基质的 S_N1 与 S_N2 反应活性次序如表2-7 所示。

表 2-7 某些反应基质的 S_N1 与 S_N2 反应活性次序（递降）

S_N1 反应活性	S_N2 反应活性
$Ar_3C—L$	$Ar_3C—L$
$Ar_2CH—L$	$Ar_2CH—L$
$ROCH_2—L, RSCH_2—L, R_2NCH_2—L$	$ROCH_2—L, RSCH_2—L, R_2NCH_2—L$
$R_3C—L$	$R_3C—L$
$ArCH_2—L$	$ArCH_2—L$
$—\overset{}{\underset{\vert}{C}}{=}\underset{\vert}{C}—CH_2—L$	$—\underset{\vert}{C}{=}\underset{\vert}{C}—CH_2—L$
$R_2CH—L$	$R_2CH—L$
$RCH_2—L, R_3CCH_2—L$	$RCH_2—L, R_3CCH_2—L$
$RCHD—L$	$RCHD—L$
$Z—CH_2—L$	$Z—CH_2—L$
$Z—CH_2CH_2—L$	$Z—\underset{\vert}{C}{=}\underset{\vert}{C}—L$
$—\underset{\vert}{C}{=}\underset{\vert}{C}—L$	$—\underset{\vert}{C}{=}\underset{\vert}{C}—L$
$Ar—L$	$Ar—L$
	

Z＝RCO，HCO，ROCO，NH_2CO，CN等吸电子基

（2）溶剂的影响

对于 S_N 反应，通常是在溶剂中进行，因此溶剂对 S_N1 和 S_N2 反应及其反应活性均有一定的影响。在一定的化学反应条件下，离子通常只有在它们能被溶剂化时才能产生。基于溶剂分子间特定的相互作用（溶剂的介电常数，它可被用来粗略地估量溶剂的溶剂化性质），一般可将溶剂分为两类：

①质子型的极性溶剂（具有亲核性同时也具有亲电性），包括水、醇、羧酸、氨和胺等，它们凭着自由电子对能够对缺电子的物质产生亲核性的影响；但通过氢键，它们又同样能亲电性地影响具有过剩电子的物质。因此在 S_N 反应中，它们既能使阳离子溶剂化，也能使阴离子溶剂化，所以它们适合于 S_N1 反应。

②非质子型的偶极溶剂（具有亲核性），例如丙酮、硝基甲烷、二甲基亚砜（DMSO）、*N,N*-二甲基甲酰胺（DMF）、乙二醇双醚等，它们不能形成氢键，因此不能使解离出的阴离子强烈地溶剂化，所以尽管有时它们具有很高的介电常数，但通常还是不能导致 S_N1 反应的发生。另一方面，就 S_N2 反应而言，在速率控制阶段（形成过渡状态）却没有阴离子出现，所以这类反应在这些溶剂中就容易发生。

在 S_N1 反应中，极性较小的中性分子变为极性较大的过渡状态后解离成正、负离子：

$$R-L \longrightarrow \left[\overset{\delta+}{R}\cdots\overset{\delta-}{L}\right] \longrightarrow R^+ + L^-$$

因此增加溶剂的极性，能够加速基质 RL 的解离，促进过渡状态的生成，同时亦分散了离子的亲合力和离子的静电引力，使碳正离子稳定，从而有利于反应按 S_N1 历程进行（表2-8）。然而，对于带正电荷的基质，由于其过渡状态比起始离子中的电荷分散，所以极性较大的溶剂使 S_N1 反应速度减慢。

表 2-8　溶剂极性对叔丁基溴的溶剂解反应速率的影响

$$(CH_3)_3C-Br + Sol-OH \xrightarrow{S_N1} (CH_3)_3C-O-Sol + HBr$$

Sol—OH（质子性溶剂）	$K_{相对}$（55℃）
C_2H_5OH	1
$20\%H_2O + 80\%C_2H_5OH$	10
$40\%H_2O + 60\%C_2H_5OH$	29
$50\%H_2O + 50\%C_2H_5OH$	60
H_2O	1450

溶剂的极性对 S_N2 的影响，可简单地通过定性分析反应基质与亲核试剂结合的四种电荷类型的变化来判断（表2-9）。

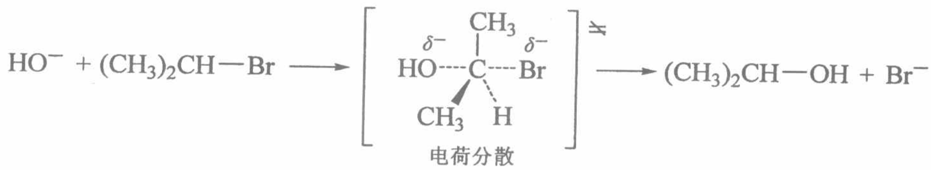
表 2-9　溶剂极性对带电荷的和未带电荷的基质的 S_N1 反应与四种电荷类型的 S_N2 反应速率的影响

反应类型		亲核试剂	反应基质	过渡状态	过渡状态相对于起始化合物的电荷变化	增加溶剂极性对反应速率的影响
S_N2	（Ⅰ）	Nu^-	R—L	$\overset{\delta-}{Nu}\cdots R\cdots\overset{\delta-}{L}$	分　散	降　低
	（Ⅱ）	Nu:	R—L	$\overset{\delta+}{Nu}\cdots R\cdots\overset{\delta-}{L}$	生　成	显著增加
	（Ⅲ）	Nu^-	$R-L^+$	$\overset{\delta-}{Nu}\cdots R\cdots\overset{\delta+}{L}$	减　小	显著减小
	（Ⅳ）	Nu:	$R-L^+$	$\overset{\delta+}{Nu}\cdots R\cdots\overset{\delta+}{L}$	分　散	降　低
S_N1			R—L	$\overset{\delta+}{R}\cdots\overset{\delta-}{L}$	生　成	显著增加
			$R-L^+$	$\overset{\delta+}{R}\cdots\overset{\delta+}{L}$	分　散	降低不大

从表2-9可以看出，溶剂的极性对 S_N2 反应速率的影响主要决定于反应物（基质和试剂）和过渡状态的相对电荷密度。如果反应物（基质和试剂）具有较高的电荷密度［如表

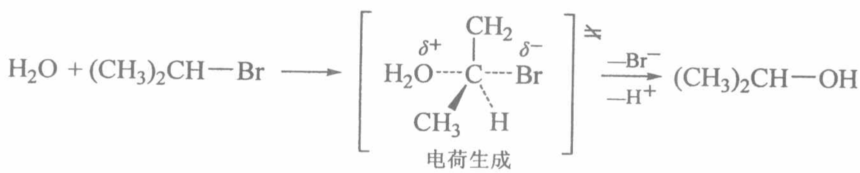
2-9 中的(Ⅰ)、(Ⅲ) 和(Ⅳ) 类情况]，在形成 S_N2 过渡状态时，Nu^-或 L^-的一部分电荷通过 R 传给了 L 或Nu，因此 S_N2 过渡状态的电荷（负电荷或正电荷）比较分散，不如反应基质集中，因而极性不如反应基质大，即极性由大变小，故增加溶剂的极性会使极性大的反应基质发生溶剂化作用，而不利于过渡状态的形成，使反应速率降低。但在表2-9 中的(Ⅱ) 情况中，试剂与基质都不带电荷，但在过渡状态有电荷生成，因此增加溶剂的极性，使过渡状态的溶剂化能力大于反应物，故有利于过渡状态的生成，使 S_N2 反应速率显著增加。例如：

(Ⅰ) 中性基质与负离子亲核试剂反应：



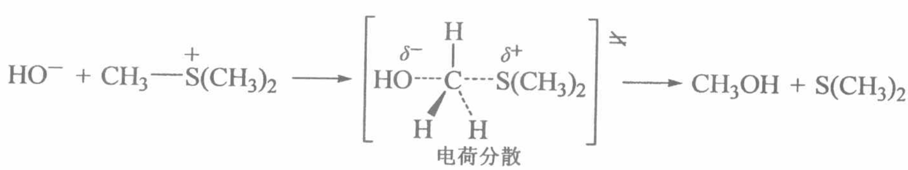
溶剂	C_2H_5OH	$60\%C_2H_5OH/H_2O$
$K_{相对}$	1.0	0.5

(Ⅱ) 中性基质与中性亲核试剂反应：



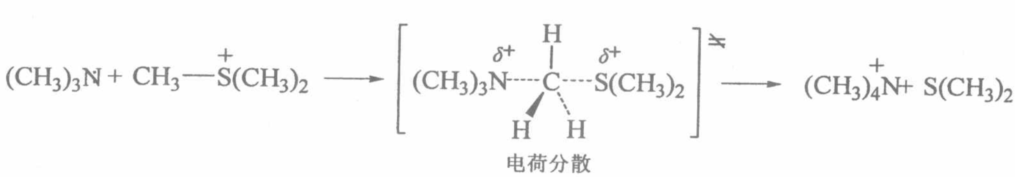
溶剂	C_2H_5OH	$60\%C_2H_5OH/H_2O$
$K_{相对}$	1.0	39

(Ⅲ) 正离子基质与负离子亲核试剂反应：



溶剂	C_2H_5OH	$60\%C_2H_5OH/H_2O$	H_2O
$K_{相对}$	1.0	2×10^{-3}	5×10^{-5}

(Ⅳ) 正离子基质与中性亲核试剂反应：



溶剂	C_2H_5OH	H_2O
$K_{相对}$	1.0	0.097

总之，溶剂的极性对 S_N2 反应的影响比较复杂。总的来说，增大溶剂的极性不利于 S_N2 反应，但有利于 S_N1 反应。例如，$C_6H_5CH_2$—Cl 的水解反应在纯水中按 S_N1 历程进行，但在极性较小的丙酮中反应时，则按 S_N2 历程进行；$(CH_3)_3CBr$ 在50% 水和乙醇混合溶剂中溶剂解的速率(S_N1)，比在纯乙醇中快 3×10^4 倍；CH_3Br 在50% 乙醇的水溶液中的水解速率(S_N2)比在纯乙醇中减慢。表2-10 列出了几种烷基溴在不同溶剂中水解时的相对速率。

表 2-10　简单的烷基溴在几种溶剂中水解时的相对速率

溶　剂	温　度(℃)	CH_3Br	C_2H_5Br	$(CH_3)_2CHBr$	$(CH_3)_3CBr$
乙醇 80%	55	2.51	1.00	1.70	8600
乙醇 60%	55	2.08	1.00	1.78	24100
乙醇 50%	55	1.72	1.00	2.86	48000
水	50	1.050	1.00	11.6	1.2×10^6
甲酸	100	58	1.00	26.1	10^8

（3）亲核试剂的影响

在亲核取代反应中，试剂与基质之间形成了一根新键，其中的两个成键电子是由试剂提供的，因此试剂供给电子的能力（亲核能力，即亲核性）越强，取代反应就发生得越快。在 S_N1 反应中，反应速率的决定步骤是 C—L 键的离子化，而在此步骤中亲核试剂并不参与反应，因此亲核试剂对 S_N1 反应速率没有显著的影响，但能够决定产物组分的比例。例如，对甲苯磺酸苯甲酯在甲醇中的溶剂分解产生苯甲醚（亲核试剂为甲醇），如果加更强的亲核试剂 Br^-，其反应速率不变，但产物此刻是苯甲基溴。但在 S_N2 反应中，由于亲核试剂直接参与了过渡状态的形成，因此亲核试剂的浓度或亲核性越强，则对反应的促进作用越大。一般来说，试剂的亲核性取决于它们的碱性和可极化性。碱性强度和亲核性大小在某种情况下是一致的（电子对的可利用性和给出电子的程度），即碱性越强的试剂，亲核性亦越强，电负性大的试剂，碱性和亲核性都下降。例如：

碱　性

$$RO^- > HO^- > ArO^- > RCO_2^- > ROH > H_2O$$

亲核性

碱　性

$$NH_2^- > RNH_2 > NH_3 > p\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 > C_6H_5NH_2 > p\text{-}O_2NC_6H_4NH_2$$

亲核性

碱　性

$$R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-$$

亲核性

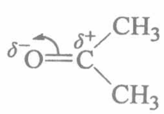
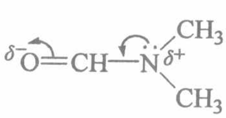
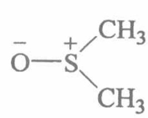
但是，由于试剂的碱性和亲核性是两个不同的概念，并且通常是在不同的溶剂中进行的两种

不同类型的反应。碱性是指试剂与反应物中活性氢的结合能力（即电子对提供给氢），它们通常是在水溶液中进行的平衡情况；而亲核性是指试剂与反应物中的碳原子的结合能力（即电子对提供给碳），它们通常是在非水溶液中进行的动力学情况。碱性很少受空间因素的影响，而亲核性则对空间效应极为敏感。因此，碱性和亲核性在有的情况下并非完全一致。例如，在质子型的极性溶剂（醇或水等）中，原子半径大、电荷分散、碱性小的亲核性强（同族元素）：

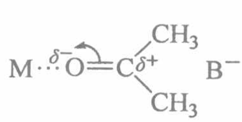
$$RS^- > RO^-$$

$$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$$

这是由于I^-、RS^-是半径较大，碱性很弱，但可极化性很高（原子的体积增大，核对外层电子的控制能力降低，变得更易极化，而在分离较远的核之间导致成键的引发）的离子型试剂，它们在质子型的极性溶剂（或非质子型的偶极溶剂）中，很少被溶剂化，即降低了它们的溶剂化能，更容易转变成高效的、非溶剂化的亲核体，当发生亲核取代反应时，电子云容易发生变形并伸向中心碳原子以较小的活化能实现过渡状态的生成，因此表现出较强的亲核能力。而半径较小，电荷集中，碱性很强，但可极化性较低的试剂如F^-，它们在质子型的极性溶剂中能够形成较强的氢键(形成氢键的能力随负电荷密度增加而增加，如$F^- > Cl^- > Br^- > I^-$，$RO^- > SH^-$)，也就是它们被溶剂化的作用大（溶剂与电荷集中的试剂形成的氢键更牢固），这样就使负离子的亲核性降低（反应时，必须供给能量使氢键破裂），从而削弱了它们与中心碳原子之间的作用，使反应速率减慢。但在非质子型的偶极溶剂如丙酮、*N*,*N*-二甲基甲酰胺、二甲亚砜中：

其正电荷的一端被甲基包围，负离子难以接近，只是很微弱地被溶剂化，是以“裸露”状态存在的：



因此，在非质子型的偶极溶剂中，卤离子的亲核性大小就与其碱性一致：

$$F^- > Cl^- > Br^- > I^-$$

总之，在质子型溶剂中，一个大的、高度可极化的、溶剂化不良的I^-的亲核性比起小的、不易极化的、高度溶剂化的F^-要大得多，尽管在两个离子中F^-是一个比I^-强得多的碱。如果将质子型的极性溶剂换成非质子型偶极溶剂，则就反应速率增加来说，I^-远比Br^-或Cl^-或F^-为小，例如在丙酮中Br^-就是一个比I^-好的亲核体。

此外，亲核试剂体积增大时，它较难从中心碳原子的背面接近并将其电子对转移给中心

碳原子，因此任何使亲核中心出现拥挤现象的亲核试剂，都导致 S_N 反应的速率降低。例如，烷氧基负离子的亲核性与其碱性强弱次序完全相反：

$$CH_3O^- > C_2H_5O^- > (CH_3)_2CHO^- > (CH_3)_3CO^-$$

（4）离去基团的影响

在 S_N 反应中，离去基 L 总是带着成键电子对离开中心碳原子。因此，离去基 L（通常是一个被溶剂化了的离子）接受成键电子对的能力越大，能量越低，在反应中就越容易离去，反应亦就越容易进行，尤其对 S_N1 反应更为有利（如仲烷基化合物，L 越容易离去，就越容易形成R^+）。表2-11 列出了一些离去基团在 S_N1 和 S_N2 反应中的离去倾向。

表 2-11 离去基团对 S_N1 和 S_N2 反应的影响

离去基团（L）	$K_{相对}$	
	$(CH_3)_3CL + H_2O \xrightarrow[S_N1]{C_2H_5OH}$	$CH_3L + N_3^- \xrightarrow[S_N2]{C_2H_5OH}$
F	10^{-5}	9×10^{-6}
Cl	1	1
Br	39	63
I	99	100
p-$CH_3C_6H_5$-SO_3	150000	630

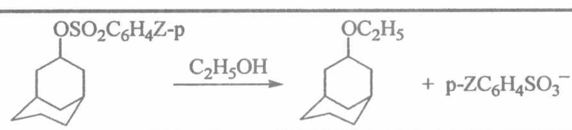
从上表中可以看出，卤离子离去倾向的大小次序为：

$$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$$

这是因为在异裂中起关键作用的是 C—X 键的强度和可极化性（而不是 X 的电负性），原子序数大的 C—X 键其键能小，可极化性大，在过渡状态容易发生变形（极化），有利于亲核试剂的进攻而挤掉 X^-。

1-金刚醇的取代苯磺酸酯在乙醇中的溶剂解反应，取代基的吸引电子能力越强，则反应速率越快，见表（2-12）。

表 2-12 1-金刚醇的取代苯磺酸酯在乙醇解中离去基团的离去倾向



Z	$K_{相对}$	Z	$K_{相对}$
OCH_3	1.0	Cl	8.4
CH_3	1.6	Br	9.0
H	3.1	NO_2	55
F	5.2		

从表2-11 和2-12 中可以看出，一个碱作为离去基团，其碱性越强则越不容易离去，因而最佳的离去基团是强酸的共轭碱（弱碱）和易于被溶剂化的负离子。

像 OH^-、RO^-、NH_2^-、RNH^-等这类由高电负性和低可极化性的原子与碳成键的基团，

都是较差的离去基团，它们在 S_N 反应中一般不能被取代，例如醇与碘离子产生碘代烷的反应在碱溶液中决不可能发生：

$$I^- + R{-}OH \not\longrightarrow R{-}I + OH^-$$

但当反应在强酸性介质中进行时，取代反应就能够发生。因为酸使醇羟基质子化后，离去基团不再是羟基，而是碱性和能量都比羟基低得多的水分子（碱性非常弱的 H_2O 比起强碱性的 OH^-来是一个好得多的离去基团）：

$$R{-}OH \xrightarrow{H^+} R{-}\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{I^-} R{-}I + H_2O$$

所以，醇的卤代反应用亲核性试剂 HX（或 H_2SO_4+ NaX），而不能直接用 X^-。

与此情况类似的醚、胺等的亲核取代反应，也需要在酸性介质中进行，目的是使离去基团的碱性变弱，易于接受一对电子离去：

$$R{-}OPh \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R{-}\overset{+}{\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{O}}}Ph \xrightarrow{I^-} R{-}I + PhOH$$

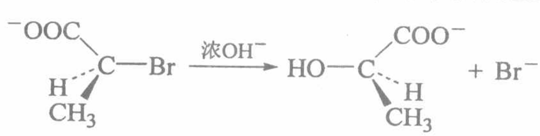
总之，亲核取代反应的速率依赖于离去基团的类型，这种依赖关系既适用于 S_N1 也适用于 S_N2（见表2-11 和2-12）。从某种程度上来说，取代反应中所脱离的基团(L^-)具有的能量较低时，则不仅反应速率增加，而且键的断裂也比键的形成更加容易，这就意味着反应总是更接近于 S_N1 历程。

反应历程只有得到实验数据的支持才是合理的。在这一方面，S_N1 和S_N2 历程都能够充分解释数十年来化学家们所收集的许多反应的实验数据。这两种历程都可以用动力学和立体化学进行精确的定义。然而，有些反应并没有明显的界限，不易直接划归为 S_N1 类或 S_N2 类。这些反应的动力学很复杂，介于一级和二级之间，而且立体化学也很复杂，既有反转，又有外消旋化，像仲类基质一般可以列入这一类中间状态。

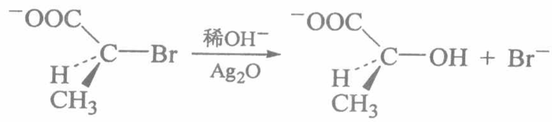
化学工作者对上述中间状态提出了两种解释：一种认为S_N1 和 S_N2 反应相互竞争；另一种认为所有亲核取代反应，包括 S_N1、S_N2 和介于它们之间的中间状态都涉及离子对中间体。离子对历程的提出，得到了S_N1 和中间状态下一些反应数据的肯定，而 S_N2 反应中存在离子对中间体这一事实却没有得到很好的证明，而且今后也很难予以肯定。

2.1.4 亲核取代反应的邻基参与作用

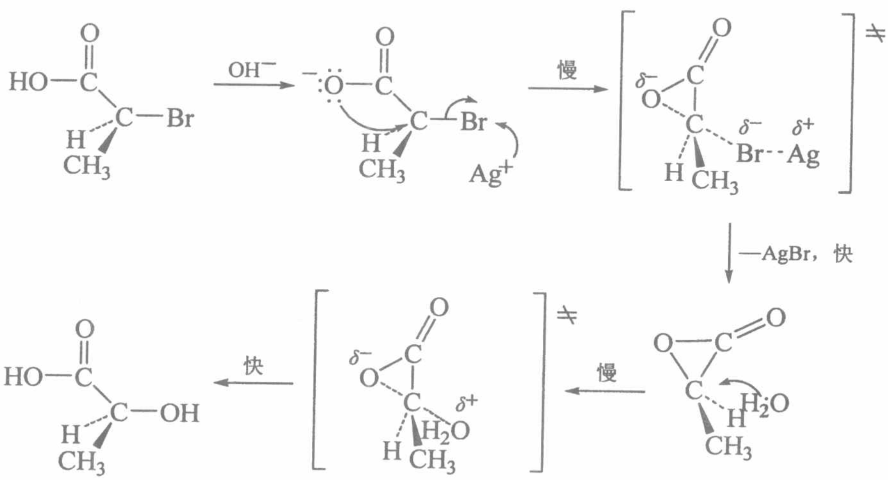
在前面讨论的亲核取代反应中，介绍了S_N2 历程导致构型反转，S_N1 历程导致构型外消旋，或既有反转又有外消旋的混合物。但在某些基质的亲核取代反应里，事实上还得到了100% 的构型保持产物（既不反转，也不消旋），而且其反应速率比预期的要快得多。例如，(*S*) - *α* -溴丙酸在浓碱溶液中进行S_N2 反应时，手性碳原子的构型发生反转：



如果在稀碱溶液中和银离子存在下进行反应，则反应速率明显加快，并且产物中的手性碳原子保持原来的构型，即起始物和产物具有同样的构型：



对上述实验事实的合理解释，是邻基参与(neigphboling group particpation) 或邻基效应作用的结果。所谓邻基参与是指在同一分子内，一个基团参与并制约与反应中心相连的另一个基团所发生的反应，是一种分子内基团之间的特殊作用效应。若邻基参与发生在反应速率的控制一步，则使反应速率加快，这种邻基参与通常称为邻基协助。在上述反应中，被进攻的手性碳原上的邻近基团—COO^-（有一对可利用的电子）屏蔽了亲核试剂OH^-并且优先从离去基团溴原子的背面进攻 α-C，“推出”离去基，形成一个不稳定的三元环 α-内酯，此时手性碳原子的构型发生反转，然后水分子再正常地 S_N2 进攻三元环内酯，导致手性碳原子的构型第二次反转而生成产物乳酸，乳酸的构型与起始物 α-溴丙酸相同。但这一表面上构型的保持，是由两步连续的反转所完成的；



α-内酯

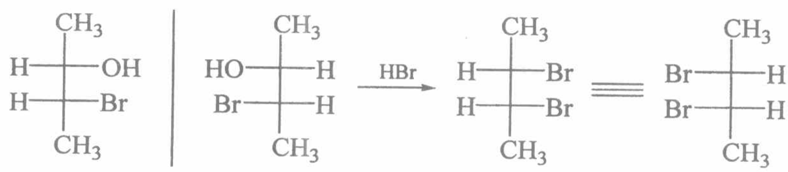
由于在决定反应速率的步骤中有分子内部的邻基参与，因此比溶液中的亲核试剂或溶剂与基质碰撞后再发生反应要快得多，即邻基以亲核方式参与了反应，离去基团因这种参与而变得容易离去，也就是说，这个反应受到邻基的促进。但当亲核试剂[OH^-] 增加时，就增加了从背后正常 S_N2 进攻的比例，从而得到构型反转产物。在邻基参与历程里，决定反应速率步骤与亲核试剂的浓度无关，因此在动力学上为一级反应。

邻基参与作用是一种分子内的S_N2 反应过程（协同过程）。凡是 β-C 或更远的位置上连有具备形成额外键的电子的负离子、具有未共享电子对的杂原子如氧、硫、氮、卤素等，以及含有 π 键的芳基、碳-碳双键等不饱和基团、碳-碳 σ 电子、环丙基等与离去基团在分子内处于反式共平面构象时，均可以发生邻基参与作用。邻基参与作用不仅能够解释一些有机反

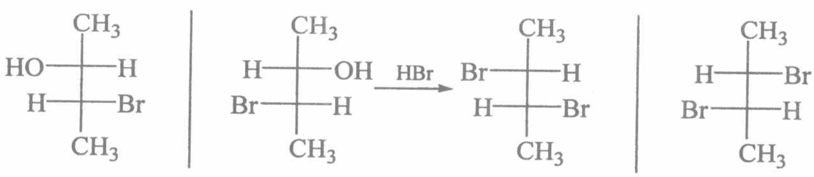
应，而且在有机合成中也具有重要作用。

（1）卤素的参与作用

3-溴-2-丁醇的赤式和苏式两个异构体分别与HBr 作用时，赤式异构体生成 *meso*-2,3-二溴丁烷，而苏式异构体则生成（±）-2,3-二溴丁烷：

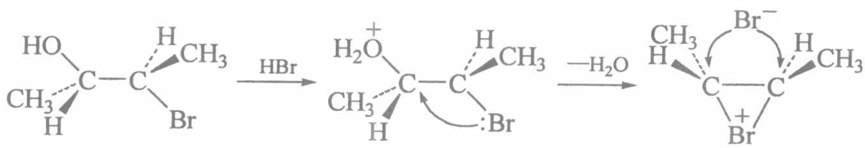


(*S,R*)　　赤式　　(*R,S*)　　　　*meso*-

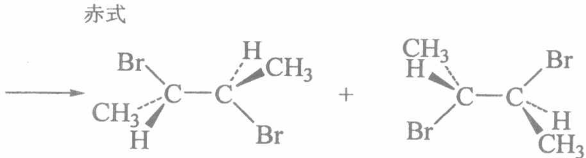


(*R,R*)　　苏式　　(*S,S*)　　(*R,R*)　　(±)　　(*S,S*)

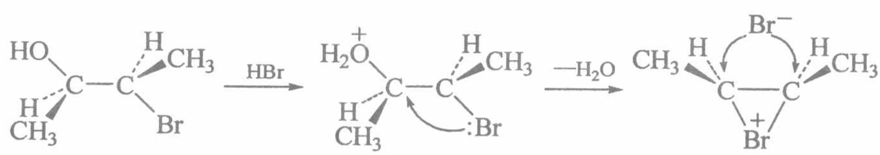
反应结果均生成构型保持产物，这是由于溴参与作用所致，即



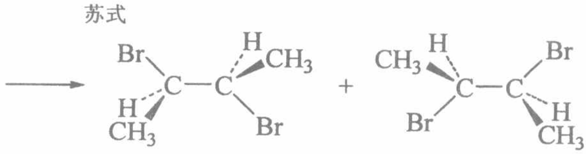
赤式　　　　桥式溴正离子



meso-2, 3-二溴丁烷



苏式　　　　桥式溴正离子



(*R,R*)　　(*S,S*)

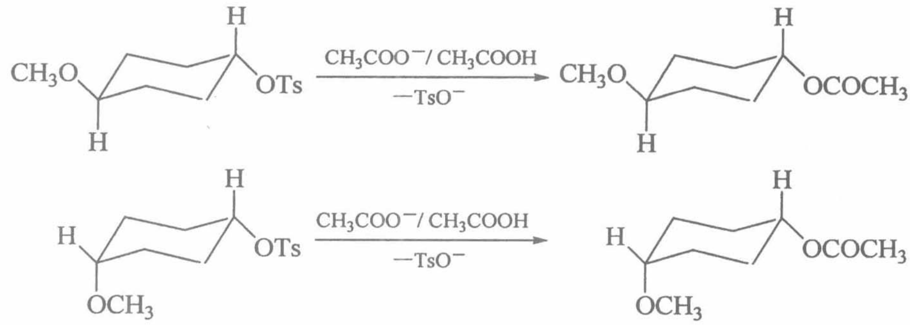
(±)-2, 3-二溴丁烷

亲核取代反应的立体化学构型保持是邻基参与的重要证据。卤原子的参与作用能力是：

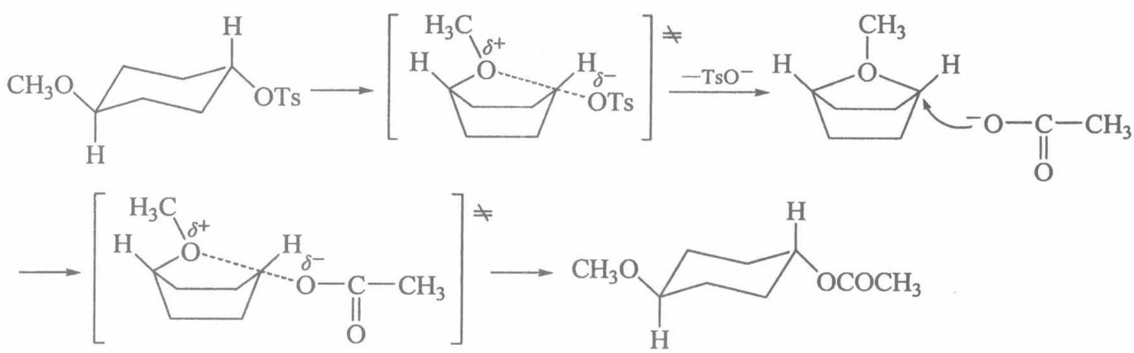
$$I > Br > Cl$$

（2）烷氧基、羟基及烷硫基的参与作用

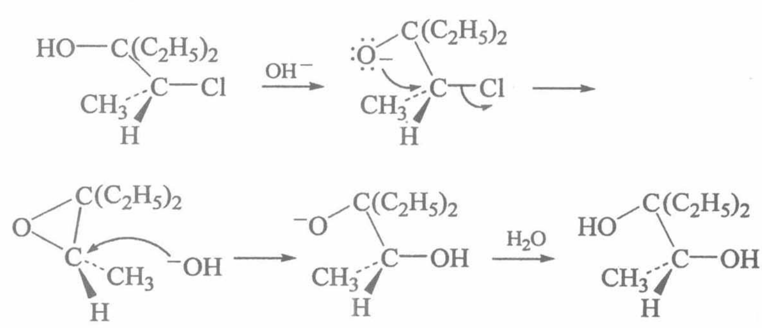
对甲基苯磺酸-4-甲氧基环己酯的顺反异构体的乙酸解反应，产生相应的4-甲氧基环己基乙酸酯构型保持产物，其反式异构体的反应速率比顺式异构体约快 6 倍：



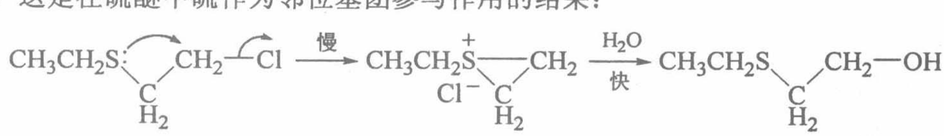
这一现象可解释为在反式异构体中是由于甲氧基的邻基参与作用（而顺式异构体却没有）造成的：



羟基也是常见的邻基参与基团，例如1,2-氯代醇的碱性水解：



烷硫基是比烷氧基和羟基都强的亲核试剂（硫比氧可极化性大，给电子能力强），因此硫醚比氧醚的水解反应速率要大，例如 $CH_3CH_2SCH_2CH_2Cl$ 的水解比 $CH_3CH_2OCH_2CH_2Cl$ 要快 1000 倍，这是在硫醚中硫作为邻位基团参与作用的结果：

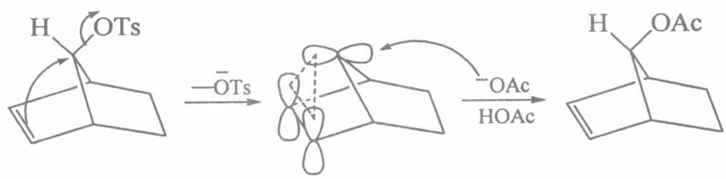


而在 $CH_3CH_2OCH_2CH_2Cl$ 中的氧的电负性已大到给不出电子对（与上述 RO^- 和 RCO_2^- 中 的 氧

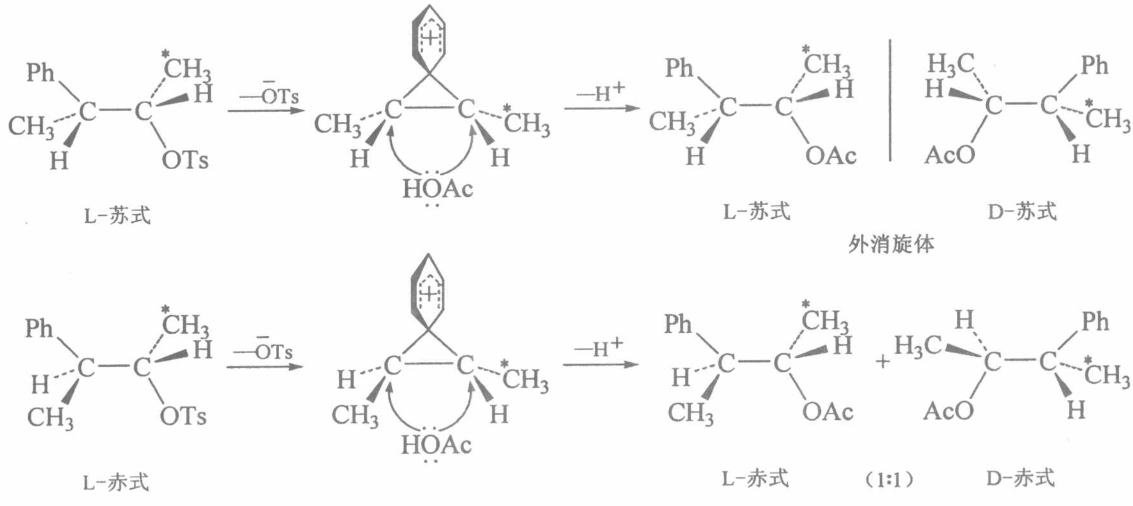
不同），因此$CH_3CH_2OCH_2CH_2Cl$的水解是由外部的亲核体通过正常的S_N2进攻进行的，没有邻基参与，这就要比$CH_3CH_2SCH_2CH_2Cl$由内部的进攻慢得多。

（3）碳-碳双键和苯基的参与作用

具有π电子的碳-碳双键和苯基作为邻基参与反应时，形成非经典的碳正离子（因为对邻基形成的键是缺电子的，即两个电子三个中心）中间体或称桥式碳正离子中间体。例如，原冰片烯-7-对甲基苯磺酸酯的乙酸解，其反式异构体比顺式异构体的反应速率约快1000万倍，并且形成构型保持产物：



在3-苯基-2-丁醇对甲基苯磺酸酯的乙酸解反应中，*L*-苏式异构体生成苯基未重排的L-苏式乙酸酯和苯基重排的*D*-苏式乙酸酯的外消旋混合物，而*L*-赤式异构体则得到一种构型不变的产物，但这个产物也是重排过的：



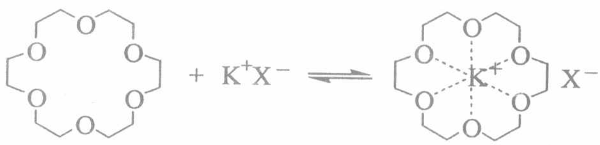
它们在反应中有两个共同因素，即在取代产物中保留对映构型和取代产物50%是重排过的。

2.1.5 S_N2反应中的相转移催化技术

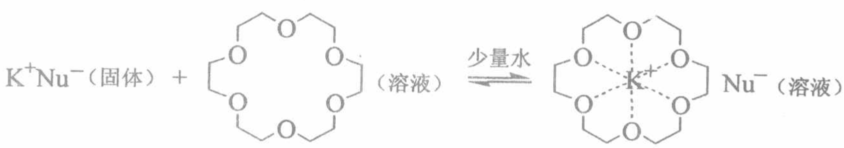
反应物分子彼此碰撞是发生双分子反应的基本条件，如果二者不能彼此靠拢，则无论哪一种分子的能量有多大，它也不可能与另一分子发生反应。例如溴辛烷与氰化钠共同加热达两周之久也无作用。解决这一问题的习惯办法是使用既具有亲油性又具有亲水性的溶剂或助溶剂，诸如CH_3OH、C_2H_5OH、CH_3COCH_3、二氧六环等均被用于同时涉及盐类和有机基质的反应。但此时的困难，乃在于盐类在这种溶剂中不如在水中的溶解度大，而有机基质在这种溶剂中则又不如在烃中溶解度大。如果使用偶极型的疏质子溶剂（阳离子溶剂化的溶剂）如DMSO、DMF、CH_3CN以及HMPO等，虽然可使盐及有机基质均能很好地互溶，也能增强

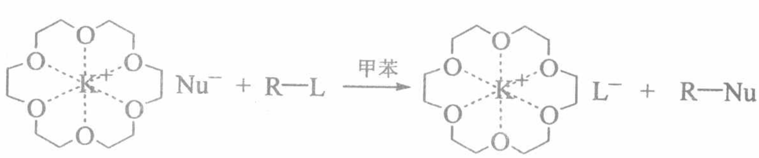
反应活性，但使用这类溶剂比较昂贵，难以精制和干燥，也难以长期地将其保持在无水状态，而且反应一旦完成之后，要想回收它们又很困难。

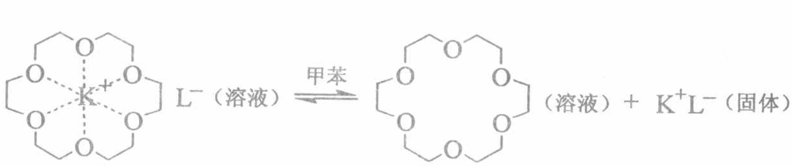
代替偶极型疏质子溶剂的办法是使用相转移催化剂（phase transfer catalysis，简称 PTC）。相转移催化剂是 20 世纪 60 年代发展起来的一种公认的有机合成新技术，它已愈来愈广泛地得到实际应用，并为我国化学工作者所了解。相转移催化技术的重要意义是加快非均相有机反应的反应速率。其主要优点是通用、温和、简化生产工艺、提高产率、降低成本及减少污染等。应用最广泛和最高效的相转移催化剂主要有冠醚类和季铵离子化合物。冠醚是具有特殊络合能力的大环聚醚，其分子中既含有疏水性（亲油性）的外部骨架，又具有亲水性的可以与金属离子成键（通过静电引力）的内腔（孔穴），因此当冠醚分子的内腔与金属离子多齿配位后，所生成的配合物具有特殊的溶解性能，如在有机溶剂中有较大的溶解度，即它们能将原先不溶解于有机溶剂的阴离子型亲核试剂和碱溶于有机溶剂中，并使与阳离子（金属离子）相连的阴离子远离阳离子而相对来说没有被溶剂化，因而比活性增大。它们在非极性介质中，反应活性和溶解度的增加使得反应可以在室温或接近室温的条件下于有机溶剂中进行。例如，18-冠-6-醚的内腔半径为0.26～0.32nm，与钾离子半径(0.266nm)相近，因此能够与钾离子形成配合物：



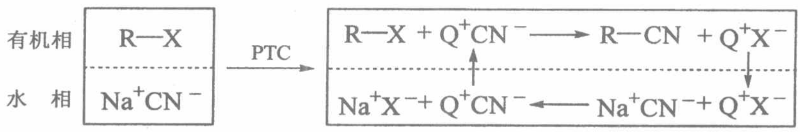
应用冠醚作相转移催化剂常常是固-液型的反应。在这类反应中，反应基质溶于有机溶剂，然后使该溶液与固体试剂（有时也使用该试剂与前者不相溶的溶液，如水溶液，但这种情况较少）接触，加入冠醚，即与盐形成配合物（阳离子-配合离子对），随即溶于有机相（或从水相转入有机相），并在其中发生反应。例如：







在液-液型反应中，通常用季铵盐作相转移催化剂。在两个不相溶的液相，其中一相（一般是水相）内中包含着盐，它发挥碱或亲核试剂的作用；另一相是有机相，内中溶解着有待与盐反应的有机基质。因为含盐的水相在含有反应基质的有机相是不溶的，在没有界面现象的情况下，此时将看不出有反应发生。然后，加入相转移催化剂即季铵盐的卤化物（其中含有亲油性的阳离子），它在水相和有机相中都有良好的溶解度，当它和含盐的水相接触时，便与盐溶液中过量的阴离子发生阴离子交换，从而把水相中的阴离子（亲核试剂或碱）以离子对的形式带入有机相与基质反应，因而使反应速率大大提高。



2.2 芳环上的取代反应

芳环上的取代反应是指芳香族化合物环上的原子或基团被试剂中同类型的原子或基团所取代的反应。在此类反应中，进攻试剂可以是正离子或偶极分子中正电性一端（芳香亲电取代），或是负离子或具有未共享电子对的中性分子（芳香亲核取代），或是具有单电子的游离基（芳香游离基取代）。在本节中只讨论芳香亲电取代和芳香亲核取代两种类型的反应。

2.2.1 芳香亲电取代反应（aromatic elecrtophilic substitrtion reaction）

芳环的特征是 π 电子云集中于环碳原子平面的上下两方，并且在闭合的电子离域系统中具有较大的流动性，因此它对环碳原子的屏蔽作用使之不易受到亲核试剂的进攻，但极利于亲电试剂的进攻取代芳环上的氢原子（一般是氢原子）生成取代产物。这种反应称为芳香亲电取代反应，通常用 S_EAr 表示（S 代表取代，E 代表亲电，Ar 代表芳香）。这类反应是有机化学反应中的重要部分，因为许多官能团都是以这种方式引入到芳环上的。表2-13 中列出了一些常见的重要芳香亲电取代反应。

表 2-13 芳环的亲电取代反应

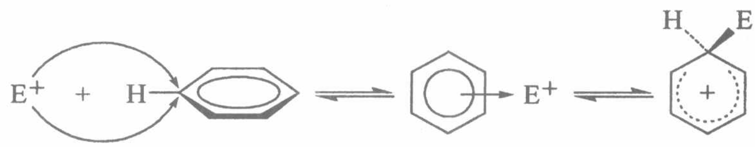
反应	特点
硝化： $Ar—H + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} Ar—NO_2 + H_2O$	具有一定的区域选择性（依赖取代基的定位效应）
卤化： $Ar—H + X_2 \xrightarrow[\text{或Fe}]{FeX_3} Ar—X + HX$ （X = Cl，Br）	具有一定的区域选择性（依赖取代基的定位效应）
磺化： $Ar—H + H_2SO_4 \rightleftharpoons Ar—SO_3H + H_2O$	具有一定的区域选择性（依赖取代基的定位效应）；可逆反应
Friedel-Crafts 烷基化： $Ar—H + RX \xrightarrow{AlCl_3} Ar—R + HX$	有可能经过分子重排；发生多烷基化；产物没有酰基化纯净

续表

反　　应	特　　点
Friedel-Crafts 酰基化： $Ar—H + RCOCl \xrightarrow{AlCl_3} Ar—COR + HX$	酸酐和磷酸或三氟化硼也同样适用；可变选择性
氯甲基化（Blanc 反应）： $Ar—H + HCHO + HCl \xrightarrow{ZnCl_2} Ar—CH_2Cl + H_2O$	有两种可能的历程
重氮偶合： $Ar—H + Ar'\overset{+}{N}{\equiv}NCl^- \longrightarrow Ar—N{=}N—Ar' + HCl$	可变选择性

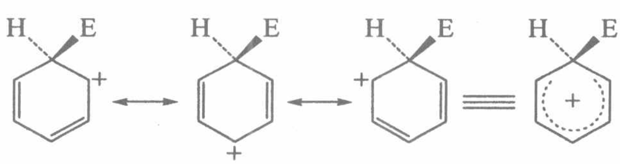
（1）亲电取代反应历程

在芳香亲电取代反应中，开始是亲电试剂在芳环碳原子的上方或下方与离域的 π 轨道之间相互作用，并穿透电子云带而形成 π 络合物，然后 π 络合物发生重排，亲电试剂从 π 轨道中获得两个 π 电子与芳环上的某一个碳原子共享（键合）而生成一个中间体，称为 σ 络合物（σ-complex，由 Wheland 于 1942 年首先确定，为芳烃或其衍生物——电子给予体与亲电试剂相互作用后以 σ 键相连而形成的带有正电荷的物种，亦称芳基正离子），它如同 π 络合物一样，通过光谱法和借助同位素（氘、氚）已经证明其确实存在：



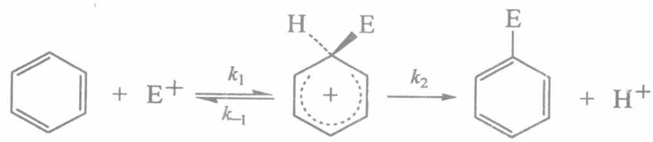
π 络合物　　　　σ 络合物

从反应物到中间体 σ 络合物的转变过程中，由于芳环上有一对 π 电子用来与亲电试剂形成 C—E 键，所以与亲电试剂结合的芳环碳原子上的键合轨道便由原来 sp^2 杂化转变为 sp^3 杂化。由于它不再有 p 轨道，因此原来由六个 p 轨道形成的闭合共轭体系也就遭到破坏，芳环上剩下的四个 π 电子只好离域分布在由五个碳原子形成的共轭体系中，即这个共轭体系是由五个 p 轨道四个 p 电子组成的（Π_5^4），它是一个缺电子的离域共轭体系，因此它带有一个正电荷，具有较高的能量。但这个正电荷不是集中在某一个碳原子上，而是离域分散在整个共轭体系中，它与共轭二烯烃的加成反应中形成的碳正离子相似，通过共振而达到稳定。



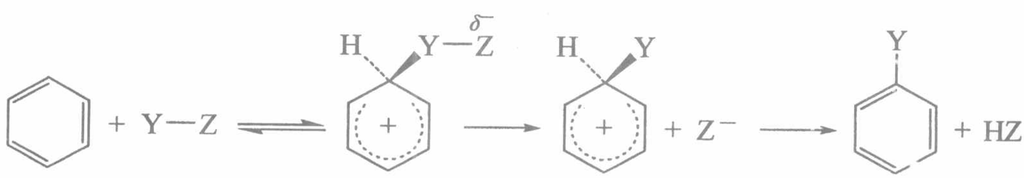
量子化学处理结果表明，σ 络合物中的四个 π 电子确实是在五个碳原子间离域化，并且 C_2、C_4 和 C_6 带有较多的正电荷。但是 σ 络合物比起芳环 π 电子离域系统，它已经失去了大部分的共振能，所以 σ 络合物是一种反应性极强的中间体，容易失去一个质子（被碱即在形成

亲电试剂的同时所产生的负离子抽去）而回复到原来的芳环稳定结构，完成亲电取代反应。



在上述历程中，生成σ络合物的一步是“加成”过程，失去氢质子的一步是消除过程，故此反应历程属于加成-消除历程。

如果亲电试剂不是离子而是偶极或诱导偶极的中性分子，那么在反应过程中首先进攻芳环的是偶极的正极一端，但产物并不包括偶极部分的负电荷。



动力学研究表明，芳香族化合物的亲电取代反应在许多情况下为二级反应，但不是所有情况都这样（活化芳烃一般不按二级反应进行）：

$$速率 = k_2[Ar—H][E^+]$$

由于这种双分子性质，所以该反应是双分子反应（S_EAr2）。为了区别脂肪族的亲电取代反应，故称此历程为芳基正离子历程。

第 1 步　亲电试剂的生成（平衡反应）：

$$E—Nu \xrightleftharpoons{催化剂} E^+ + Nu^-$$

第 2 步　亲电试剂进攻芳环：



中间产物

第 3 步　中间产物失去质子完成反应：



亲电试剂常常是通过催化剂与含有潜在亲电基团的化合物之间的反应得到的。

（2）具体的亲电取代反应

芳环上的亲电取代反应与脂肪碳上的大多数亲核取代反应情况相反，因为在亲核取代反应中，最好的离去基是带未共享电子对的，如Br^-，H_2O、OT_S等，即最弱的碱；但在亲电取代反应中，进攻试剂是正离子，或是偶极或诱导偶极带正电荷的一端，离去基的离去，必须不带它的电子对，因此在芳香亲电取代反应中最重要和最普通的离去基是质子，即Lewis

酸。

（A）硝化反应

$$Ar{-}H \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} Ar{-}NO_2$$

芳香族化合物的硝化反应是芳香亲电取代反应中研究得最多、反应历程最清楚的反应之一。实验表明（Raman 光谱分析、凝固点降低和动力学研究结果等），反应中的亲电试剂是硝基正离子（也称硝酰正离子）NO_2^+，它潜在于一系列 X — NO_2 型的化合物中，如 HO — NO_2、RCO — ONO_2（酰基硝酸酯，由硝酸和醋酐制得）、N_2O_5（在 CCl_4 中自离解出 NO_2^+和 NO_3^-）等。单纯的硝酸能使其本身质子化（自电离）：

$$HO{-}NO_2 + HNO_3 \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}{-}NO_2 + {}^-ONO_2$$

$$H_2\overset{+}{O}{-}NO_2 \rightleftharpoons H_2O + NO_2^+$$

但平衡远远地处于左边，故单纯的硝酸只有很微弱的硝化作用。但对活泼的基质，单纯的硝酸在水、乙酸、乙酸酐中也能起硝化作用。如果加入浓硫酸（浓硝酸和浓流酸的混合物），则能使NO_2^+的浓度急剧增加：

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + 2HSO_4^- + H_3O^+$$

混酸（即浓硝酸和浓硫酸的混合酸）在芳香族化合物的硝化反应中是最普遍和最重要的硝化试剂，其反应历程一般认为经过下列三个步骤：

①NO_2^+的生成：混酸中的浓硝酸（Lewis 碱）接受浓硫酸（Lewis 酸）中的一个质子形成质子化的硝酸，后者又分解生成NO_2^+：

$$HO{-}NO_2 + HOSO_2OH \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}{-}NO_2 + HSO_4^-$$

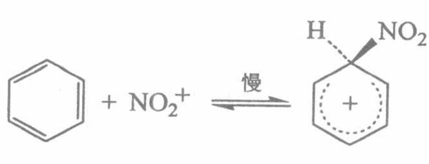
$$+\quad H_2\overset{+}{O}{-}NO_2 + HOSO_2OH \rightleftharpoons NO_2^+ + H_3O^+ + HSO_4^-$$

$$\overline{\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad}$$

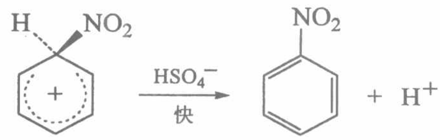
$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + 2HSO_4^- + H_3O^+$$

混酸中浓硫酸的作用是提供一个强酸性介质，以促进 NO_2^+的生成，即促使硝酸在HO — N 键而不是在 H — O 键离解。

②形成芳基正离子（络合物）中间体：NO_2^+与芳环慢加成产生芳基正离子，是反应速率决定步骤，为双分子反应：

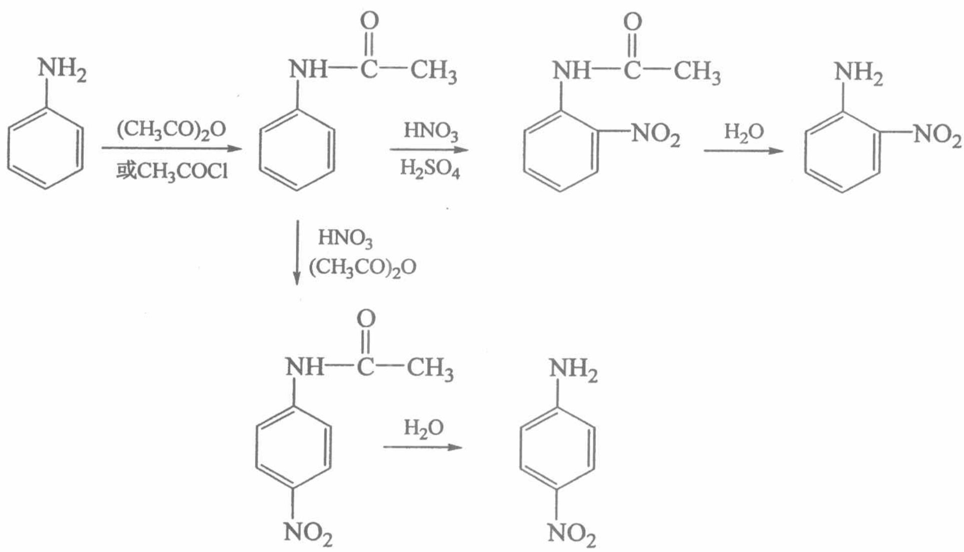


③失去质了完成反应：芳基正离子通过 HSO_4^-（碱）抽取质子，恢复芳环稳定结构而得到产物。

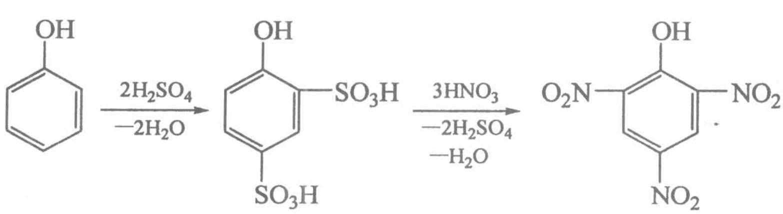


在实际应用中，硝化试剂的活性必须与被硝化的芳香族化合物的反应性相适应。例如，酚类和苯基醚甚至能被稀硝酸所硝化；而硝基苯甲醛、苯甲酸和硝基苯等含有钝化基团的芳香化合物，则必须用发烟硝酸-硫酸；间二硝基苯即使是用发烟硝酸-硫酸处理，也难以硝化（110 ℃时反应需要 5 天，收率仅 45%）。

硝化中最普遍的副反应是氧化，故对于易被氧化的物质如芳胺类，硝化只能以酰基衍生物的形态进行：

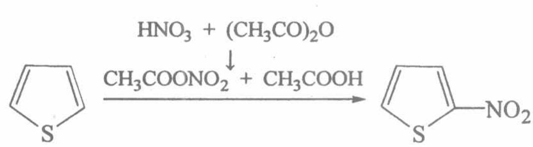


而酚类的硝化只有在稀硝酸中才能顺利进行，并产生单硝基产物。要想获得多硝基酚只能采用间接办法，即首先将酚磺化，而后再以硝基置换磺酸基：



苦味酸

对活泼性的杂环化合物等的硝化，则可以用硝酸在乙酐中生成无氧化性的缓和硝化剂乙酰硝酸酯，例如：

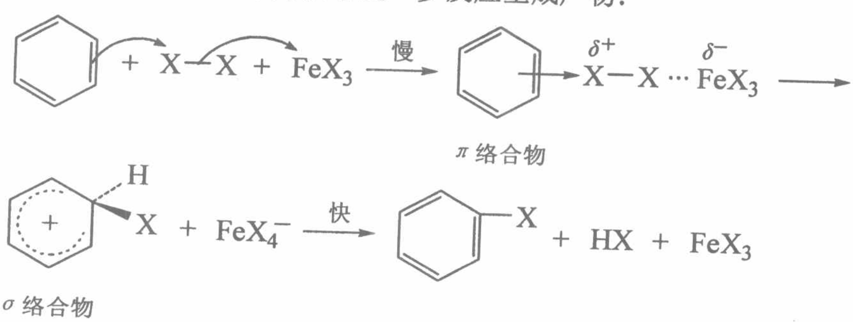


硝化剂CH_3COONO_2通常在反应系统中形成，即可将待硝化物溶于冰醋酸/醋酐中，在低温控制下慢慢地用 100% 的硝酸处理，在此情况下，乙酰硝酸酯刚一生成便被消耗掉。

（B）卤化反应

$$Ar{-}H + X_2 \xrightarrow{FeX_3} Ar{-}X + HX$$

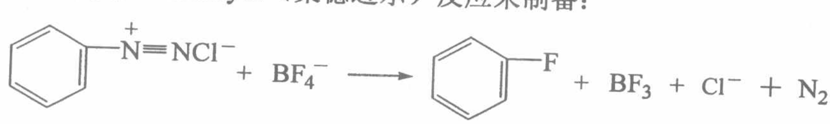
在卤化反应中，卤化剂通常是分子状态的卤素，例如 Cl_2 和 Br_2 可以很容易地进攻活化了的芳环如苯酚、苯胺等，但与芳环本身发生取代反应则需要强极性或卤素载体如 Lewis 酸 FeX_3、AlX_3 等以及金属铁（转化成 Lewis 酸 FeX_3）等催化剂促进其分子的极化来提供一个亲电端，它作为亲电试剂——电子接受体与芳烃或其衍生物——电子给予体通过 π 电子的转移形成电荷转移络合物即 π 络合物，后者进一步反应生成产物：



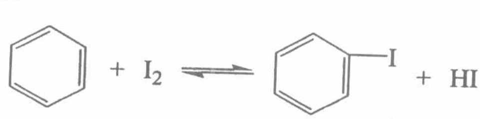
在卤素中，其活性次序是：

$$F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$$

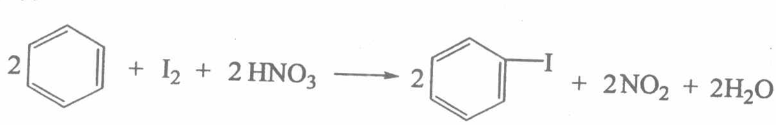
由于氟化反应太猛烈，故通过直接氟化不能得到确定的氟代芳烃。氟苯可用苯胺为原料，经重氮化后，利用 Sandmeyer（桑德迈尔）反应来制备：



而元素碘，所形成的HI 对被碘化了的芳烃具有还原作用，即从 σ 络合物失去碘比失去氢更容易，故碘化反应具有可逆性：



向反应中加入碱或氧化剂（浓硫酸、硝酸等）往往有助于碘化，它们能移去HI 而促使上述平衡向产物方向移动：



氯化碘和氯化溴都是有效的碘化剂和溴化剂，因为氯的电负性提高了碘和溴的亲电性。

次卤酸在酸性介质中是非常强的卤化剂，因为它能生成高度极化的络合物：

$$HO—X + H^+ \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}—X$$

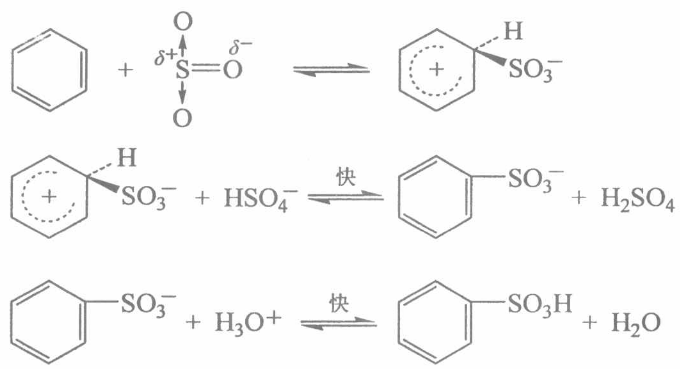
X = Cl，Br

（C）磺化反应

$$Ar—H + H_2SO_4 \longrightarrow Ar—SO_3H + H_2O$$

关于磺化反应历程，远不如硝化和卤化反应研究得深入。虽然在这方面已做了许多工作，但是已经证明，确定进攻试剂的显著实体为SO_3还是它的共轭酸$HOSO_2^+$是很困难的，大都是因为研究时溶液的复杂性。可是，由Cerfontain等人的研究指出，磺化试剂随所用试剂不同而异，但在所有的情况下都涉及SO_3。例如，苯被热硫酸磺化得非常慢，但可被发烟硫酸所加速，其反应速率与后者的SO_3含量有关，或为游离的，或与载体结合。因此，目前都倾向于磺化试剂是SO_3，它以较小的平衡浓度存在于硫酸中：

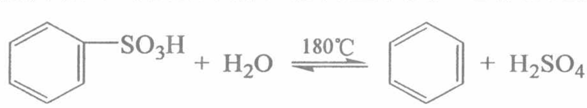
$$2H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^+ + HSO_4^-$$



磺化反应与芳烃的大多数其他亲电取代反应如硝化、卤化等反应不同，它是一个可逆反应：

$$Ar—H + H_2SO_4 \rightleftharpoons Ar—SO_3H + H_2O$$

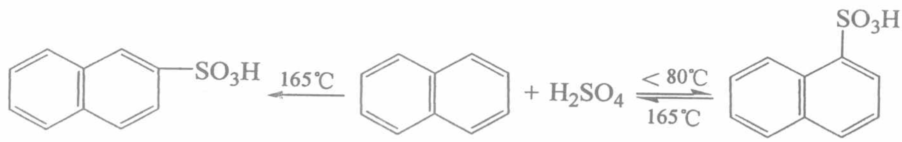
例如苯磺酸在水或稀硫酸介质中可发生水解，在高温下反应进行得尤其顺利：



这是因为SO_3是一个较弱的并与质子相当的亲电试剂，所以当磺化反应中生成的水使硫酸的浓度变稀时，反应速率越来越低，最后反应终于停止。当反应温度达到180 ℃时，质子便取代了苯环上的磺酸基，故磺化反应的逆反应称为水解或质子化（去磺酸基）反应。为了尽可能地使磺化平衡向右移动，可以使用过量的硫酸，但更好的方法是除去反应中所生成的水。

由于磺化反应的可逆性，因此在反应中常发生异构化作用。例如萘与浓硫酸在低于80 ℃时磺化，得到的几乎全是α-萘磺酸，而β-萘磺酸的生成速率却非常慢；但在165 ℃时磺化，却导致了80%的β-萘磺酸。当把生成的α-萘磺酸与浓硫酸共热到165 ℃时，则转变为

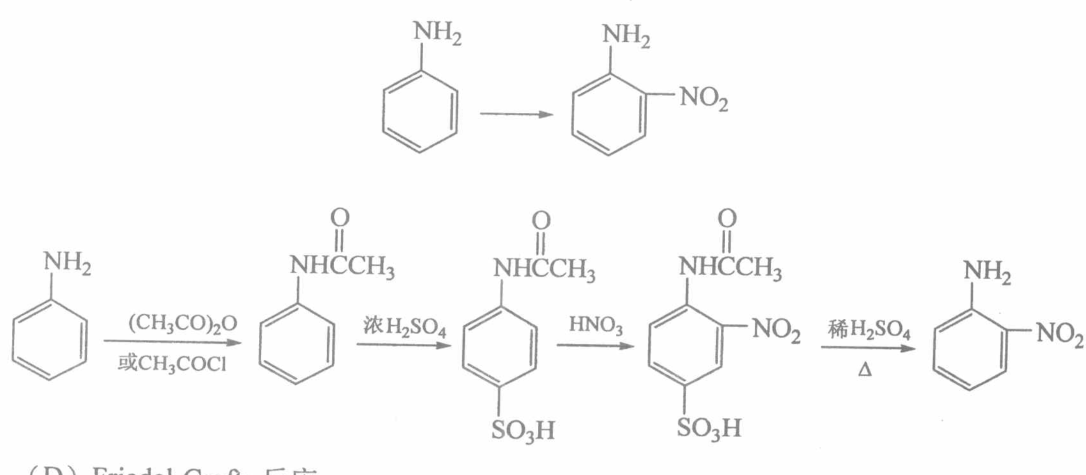
β-萘磺酸。该反应的途径可能是由于直接的分子内的异构化，或是磺化的逆向反应导致生成的萘在另一位置上再经受新的进攻而产生在热力学上更稳定的异构体。



上述现象已由下列实验所证实：将纯的 α-萘磺酸或 β-萘磺酸在165 ℃的浓硫酸中加热，在达到平衡后所得到的混合物与上面的一致，即80% 的 β-萘磺酸和20% 的 α-萘磺酸。

萘在较低温度（80 ℃）下磺化时，由于在这一温度条件下不能使反应很快地建立平衡，所以亲电试剂很容易进攻活性较大的 α-位，而通过需要较小活化能的稳定中间体迅速地转变为 α-萘磺酸，即反应是动力学控制的，在反应一段时间后，α-萘磺酸的产率应该较高，如果在此时停止反应，可以得到最大产率的 α-萘磺酸。但由于磺酸基的体积较大，与 C_8 上的氢原子产生空间效应（van der Waals 张力或非键作用），使 α-萘磺酸内能增高而不稳定。当温度升高时（反应接近平衡），这种影响更加显著，所以随着反应温度的升高，先生成的 α-萘磺酸便脱掉磺酸基而发生逆反应转变为萘。当温度升高到165 ℃时，很快就形成 α-萘磺酸、β-萘磺酸和萘的平衡混合物，虽然 β-位比 α-位难以磺化，但 β-萘磺酸比 α-萘磺酸具有较高的热力学稳定性（不存在空间效应），生成后不易脱掉磺酸基，所以在高温下磺化时，主要生成 β-萘磺酸，这是一个由热力学控制的反应。

利用磺化反应的可逆性，在有机合成上通常用磺化反应使磺酸基占据芳环上的某一位置，然后利用它的定位效应再引导新基进入指定位置，最后令其与稀硫酸共热脱去磺酸基。例如，邻硝基苯胺的合成：



(D) Friedel-Crafts 反应

Friedel-Crafts 反应是在芳环上引入烷基或酰基的重要反应，一般把引入烷基的反应叫做烷基化反应，引入酰基的反应叫做酰基化反应。

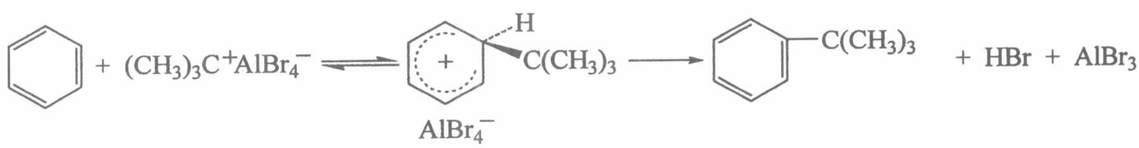
烷基化反应：

$$Ar—H + RX \xrightarrow{AlCl_3} Ar—R + HX$$

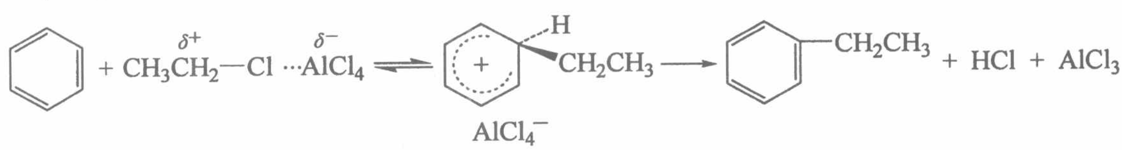
芳香族化合物与卤代烷、醇、烯烃等烷基化试剂在催化剂 $AlCl_3$、$FeCl_3$、BF_3等Lewis 酸的存在下均能发生烷基化反应。在反应中，进攻试剂通常是催化剂强烈地极化烷基化试剂所形成的具有缺电子中心碳的络合物，或该络合物离解出较稳定的碳正离子（以离子对形式存在，并不形成游离的溶剂化离子）。用卤代烷作烷基化试剂时，Lewis 酸（无水三氯化铝、氯化锌等）是有效的催化剂：

$$R—Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons \underset{\text{分子络合物}}{\overset{\delta+}{R}—\overset{\delta-}{Cl\cdots AlCl_3}} \rightleftharpoons \underset{\text{离子对}}{R^+ AlCl_4^-}$$

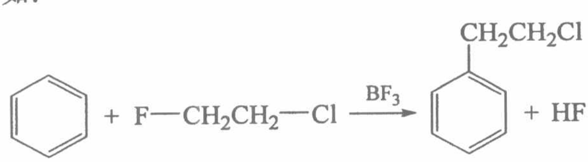
R—X 键的可极化性从伯卤代烷到叔卤代烷是递增的，因此卤代烷的亲电活性也按这样的次序递增。当 R 能生成较稳定的R^+时，例如$(CH_3)_3C$—Br，则在烷基化时作为亲电体的是 $(CH_3)_3C^+$：



伯卤代烷作烷基化试剂时，其亲电体是 Lewis 酸与它生成的极化络合物：



由于卤素体积大时（电荷分散）比较难于和催化剂形成络合物，故从氟代烷到碘代烷的反应活性是递降的。例如：



动力学研究表明，Lewis 酸催化烷基化反应为三级反应，其速率方程为：

$$\text{速率} = k\,[ArH][RX]\,[MX_3]$$

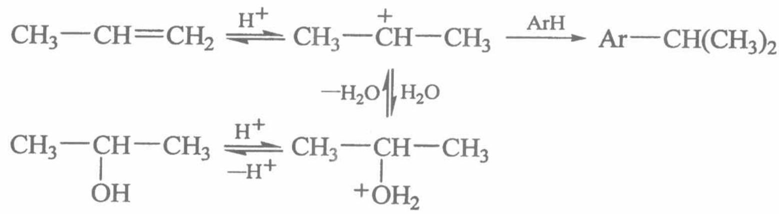
各类 Lewis 酸催化强度次序为：

$$AlCl_3 > FeCl_3 > BF_3 > TiCl_4 > ZCl_2 > SnCl_4$$

上述催化活性次序并不普遍适用，因为催化剂的活性也会受到反应条件和反应剂本身的影响。

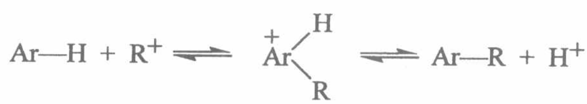
用烯烃和醇作烷基化试剂时，通常用质子酸作催化剂，其催化活性按下列次序递降：

$$HF > H_2SO_4 > H_3PO_4$$



当用Lewis 酸作催化剂时，醇首先与Lewis 酸作用获得烷基碳正离子，然后烷基碳正离子进攻芳环实现烷基化反应：

$$ROH + AlCl_3 \rightleftharpoons ROAlCl_2 + HCl \rightleftharpoons R^+ + AlOCl_2^-$$



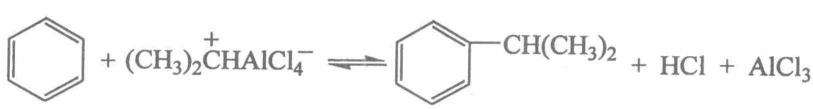
$$H^+ + AlOCl_2^- \longrightarrow Al(OH)Cl_2$$

由于 Lewis 酸不能直接提供质子，所以 Lewis 酸催化烯烃的烷基化反应在体系中必须含有微量的能提供质子的其他物质，如 HF、HCl 或空气中的水汽等。Lewis 酸能与上述物质作用形成较强的质子酸催化中心：

$$AlCl_3 + H_2O \rightleftharpoons O{=}Al{\rightarrow}Cl + 2HCl$$

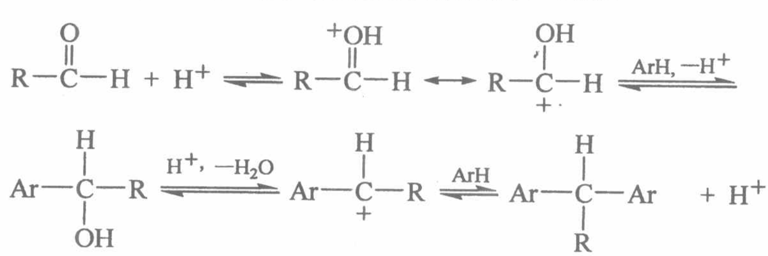
$$AlCl_3 + HCl \rightleftharpoons \overset{\delta+\ \delta-}{HAlCl_4} \rightleftharpoons H^+ + AlCl_4^-$$

$$CH_3CH{=}CH_2 + H^+AlCl_4^- \rightleftharpoons (CH_3)_2\overset{+}{C}HAlCl_4^-$$



上述反应中，醇类至少需要1mol Lewis 酸作催化剂，因为反应中所生成的水将使等物质的量的催化剂失去活性，但卤代烷和烯烃催化剂量就足够了。

醛或酮在质子酸催化下也可以与芳环发生烷基化反应，例如：



若用甲醛作烷基化试剂，可控制反应条件，使芳环引入羟甲基：

$$\mathrm{HCHO + H^+ \rightleftharpoons H{-}\overset{\overset{+}{O}H}{\overset{\|}{C}}{-}H \longleftrightarrow H{-}\underset{+}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}{-}H \xrightleftharpoons{ArH,\,-H^+} ArCH_2OH}$$

然而，在该反应条件下生成的芳甲醇非常容易（在酸的作用下）失去羟基形成苄基碳正离子，它作为新的亲电试剂进攻另一芳环，生成二芳基甲烷；如果在高浓度的氯化氢存在下进行，则中间产物芳甲醇亦按 S_N1 反应途径产生相应的芳甲基氯[氯甲基化，或称 Blanc（布兰克）反应]：

$$\mathrm{ArCH_2OH + H^+ \xrightleftharpoons{-H_2O} ArCH_2^+}$$

$$\mathrm{ArCH_2^+ \xrightarrow[-H^+]{ArH} ArCH_2{-}Ar}$$

$$\mathrm{ArCH_2^+ \xrightarrow{Cl^-} ArCH_2Cl}$$

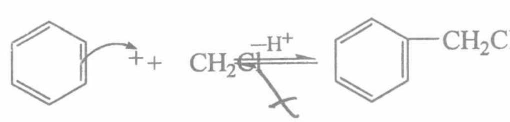
芳环在 Lewis 酸（无水氯化锌）催化下与甲醛及氯化氢作用，则发生氯甲基化反应：

$$\mathrm{H_2C{=}O + ZnCl_2 \rightleftharpoons H_2C{=}\overset{+}{O}{-}\overset{-}{Zn}Cl_2}$$

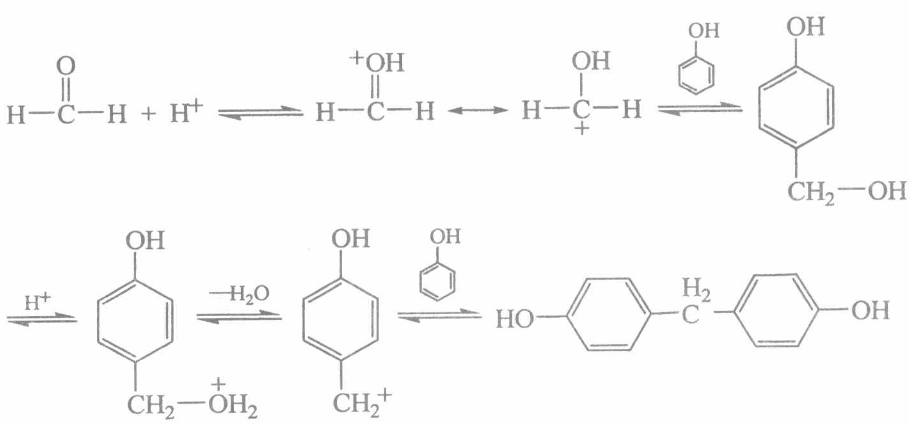
$$\mathrm{H_2C{=}\overset{+}{O}{-}\overset{-}{Zn}Cl_2 + Cl^- \rightleftharpoons ClCH_2O\overset{-}{Zn}Cl_2}$$

$$\mathrm{ClCH_2O\overset{-}{Zn}Cl_2 + H^+ \rightleftharpoons ClCH_2\underset{H}{\underset{|}{\overset{+}{O}}}\overset{-}{Zn}Cl_2}$$

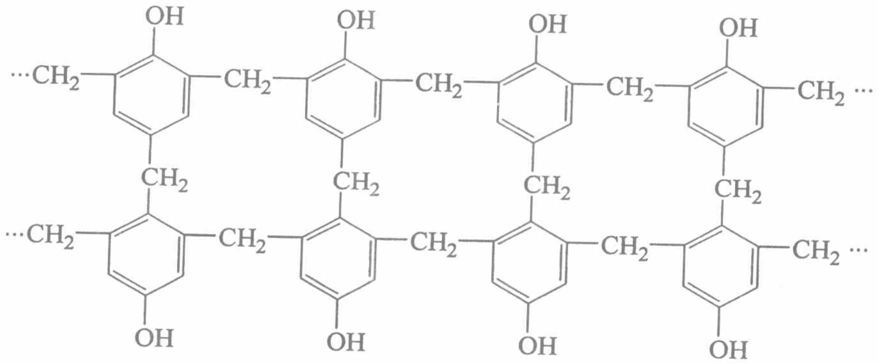
$$\mathrm{ClCH_2\underset{H}{\underset{|}{\overset{+}{O}}}\overset{-}{Zn}Cl_2 \rightleftharpoons ClCH_2^+ + HO\overset{-}{Zn}Cl_2}$$



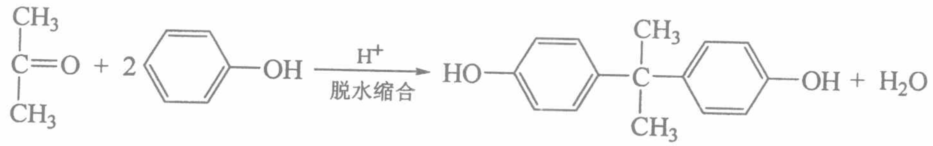
甲醛与过量的苯酚在酸性介质中可以发生缩合反应，生成4,4'-二羟基二苯甲烷(双酚F)：



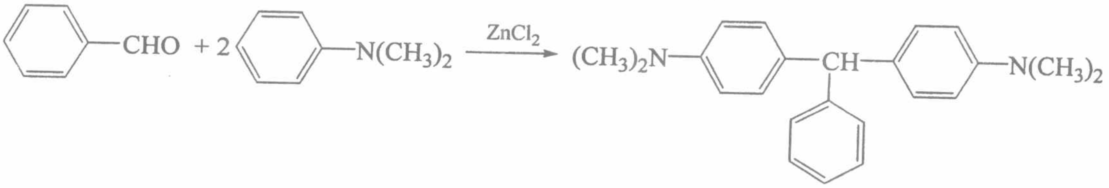
如果苯酚不是大大过量，反应将进一步进行，生成酚醛树脂（电木）：



丙酮与苯酚在硫酸存在下，生成2,2'-双-（对羟基苯基）丙烷，商品名为双酚A，即Dian（狄昂）。

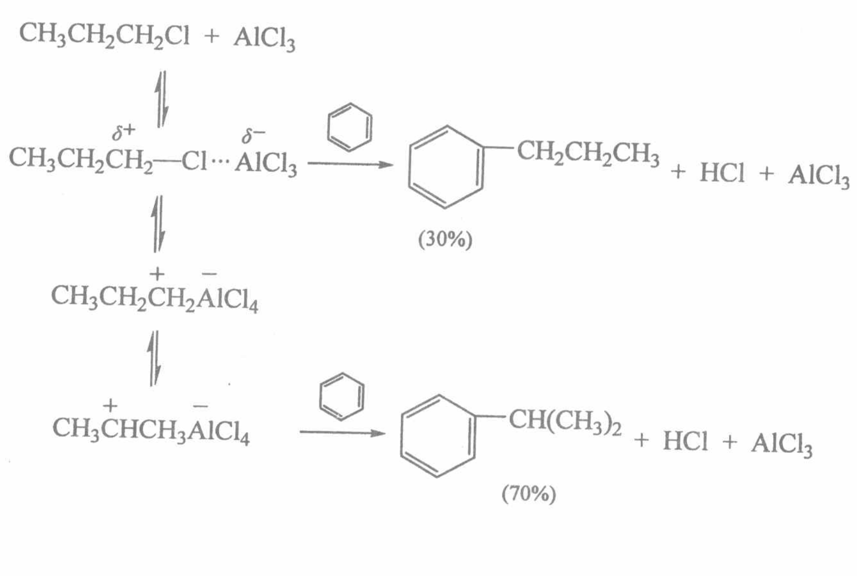


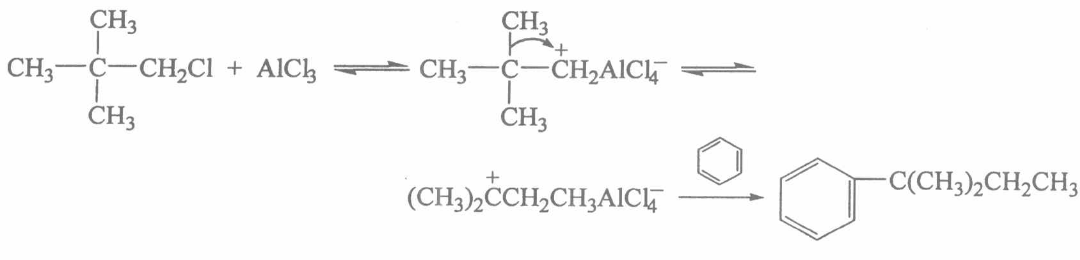
芳甲醛与过量的 *N*,*N* -二甲基苯胺作用产生三苯甲烷衍生物：



用类似的方法可以制取多种三芳甲烷染料。

由于烷基化反应在通常情况下不是形成单一的产物，因此在制备上的重要性是有限的。例如，当使用高活性的催化剂($AlCl_3$)时，烷基化试剂的伯和仲烷基常常发生重排（异构化）：

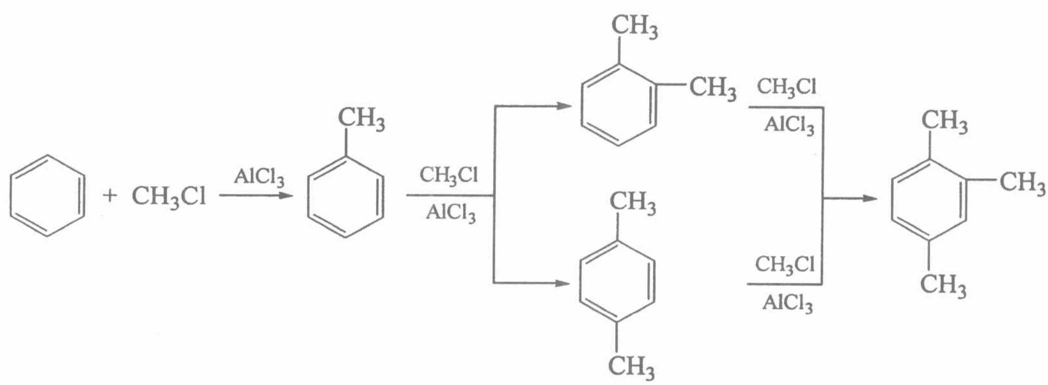




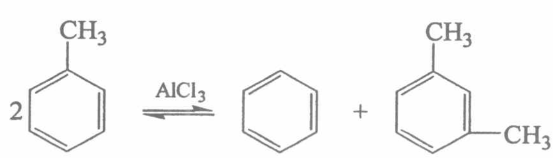
（惟一产物）

如果用活性较低的催化剂或在低温下操作，可避免或减少重排的发生。

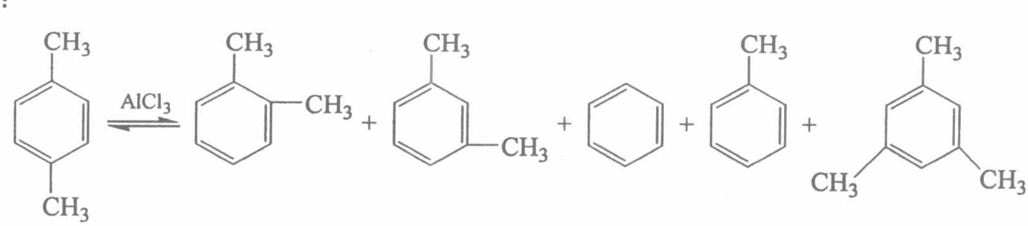
由于烷基化产物在芳环上引入一个烷基，从而提高了芳环的碱性，即提高了芳环的活性（通过烷基的诱导效应或超共轭效应），因此被进一步烷基化的反应将优先进行而得到多元取代产物。例如：



此外，烷基化反应是一个可逆反应（烷基使与之相连的芳环碳上电子密度增多，H^+ 容易加到该碳上取代烷基从而转变为起始物），因此当烷基化反应的进行由热力学控制时，也就是在高温、长的反应时间和大量催化剂的情况下，取代芳烃的烷基化则常常优先导致间位取代产物。例如，甲苯和无水三氯化铝回流加热时，常发生分子重排或歧化（一分子甲苯脱去甲基，另一分子甲苯引入甲基）：



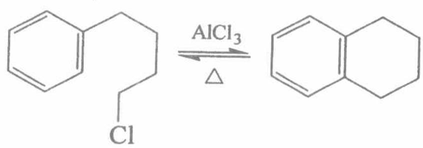
对二甲苯用$AlCl_3$处理，则产物中不仅含有邻位和间位二甲苯，而且也会有苯、甲苯、三甲苯等：



如果需要得到单烷基化的产物，则必须使用过量的芳烃。

芳环上有硝基、磺酸基等吸电子基时，则不发生烷基化反应，因为这些取代基降低了芳环的碱性（活性），因此常用硝基苯作为烷基化反应的溶剂。

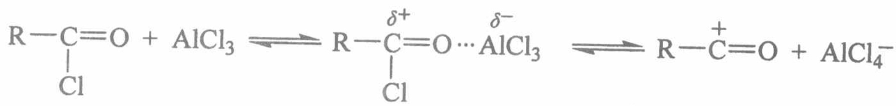
烷基化反应的一个重要用途是实现在合适位置上有卤素、羟基或链烯的芳香化合物加热闭环：

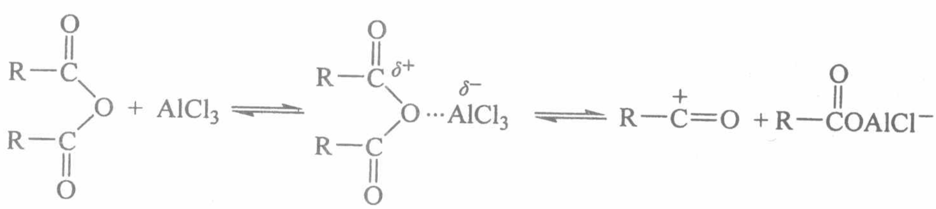


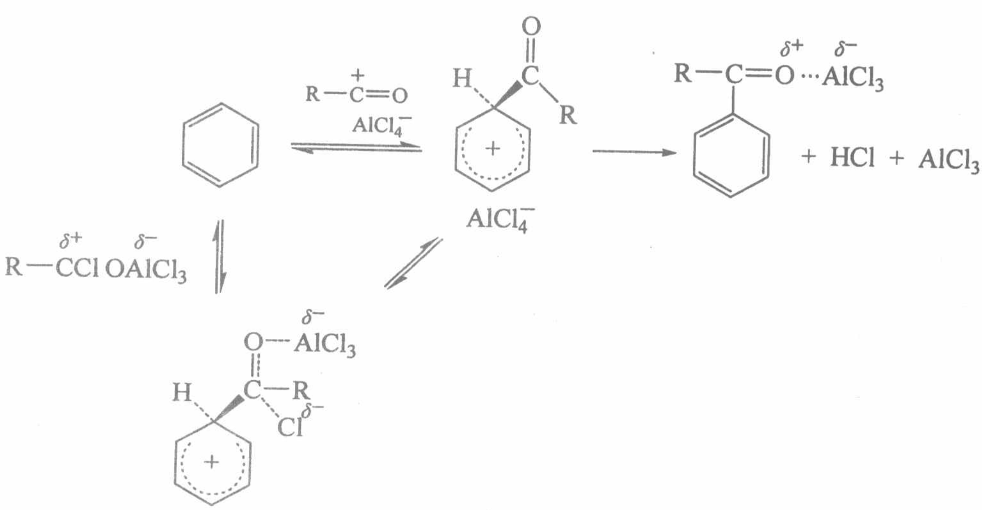
酰基化反应：

$$Ar-H + RCOCl \xrightarrow{AlCl_3} Ar-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + HCl$$

芳烃的酰基化反应是合成芳香酮的重要方法。所用的酰基化试剂是酰卤（通常是酰氯）、酸酐，有时也用羧酸。催化剂是Lewis 酸。酰基化反应的有效亲电体是Lewis 酸与酰基化试剂形成的极化络合物（发生在分子中碱度最高的氧上）或酰鎓离子：







在上述反应方式中，当酰基的 R 或芳环上被取代的位置有空间位阻，或酰基化反应在介

电常数较高的极性溶剂中（离子形式的酰鎓离子的浓度相对增高）进行时，有效的亲电体为酰鎓离子。

在酰基化反应中，酰基化试剂（酰卤、酸酐、羧酸和烯酮）中的 R 可以是脂肪烃基或芳香烃基。对于相同酰基的酰基化试剂，其反应活性次序为：

$$R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—X > R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—O—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—R > R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—OH$$

对于常用的酰卤，其反应活性与烷基化反应的卤代烷正好相反，即

$$R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—I > R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—Br > R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—Cl > R—\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}—F$$

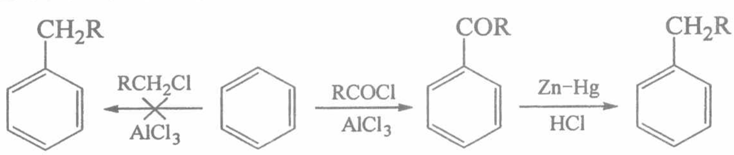
上述次序表明酰卤与三氯化铝形成的络合物确实发生在氧原子上。

当 R 为芳环时，由于芳环的共轭效应使酰基碳原子上的正电性部分分散，故使酰基化试剂的活性降低。

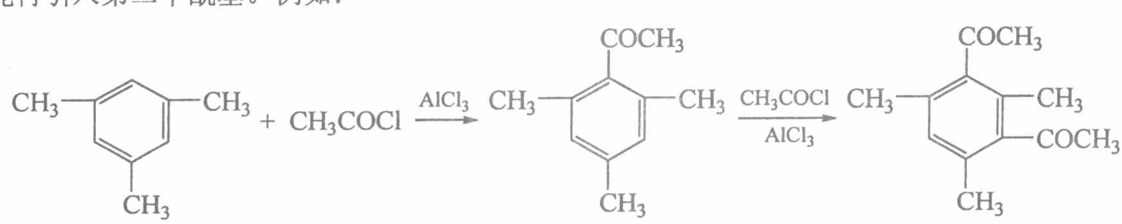
酰基化反应与烷基化反应一样在动力学上遵循一般的三级反应。

$$速率 = k\,[ArH][RCOCl][AlCl_3]$$

在酰基化反应中，与烷基化反应的一个显著差别是酰基化反应所用的催化剂三氯化铝除了与酰基化试剂形成络合物外，也与反应产物酮形成络合物，因此用酰卤进行的酰基化反应至少需要1mol 当量的催化剂，用酸酐则至少需要2mol 催化剂，因为在酸酐的反应中产生的羧酸还要结合一分子的催化剂。在任何情况下，都必须在反应结束后用稀酸对所形成的酮与三氯化铝络合物进行水解，以溶解铝盐。由于产物酮比原来的芳烃活性小得多（酰基是吸电子基），因而并不发生多酰化，所以先酰化然后再经 Clemmensen 还原或 Wolff-Kishner- 黄鸣龙还原来制备烷基苯类，优于直接烷基化法：



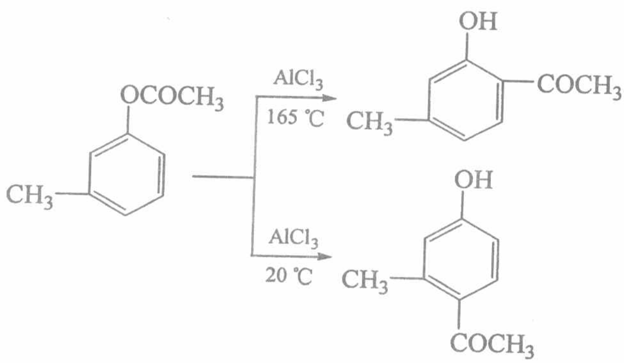
当引入酰基的两个邻位有供电子基时，其供电子作用抵消了酰基的吸电子作用，并且它们的邻位效应导致酰基氧与芳环不共平面而失去对芳环的钝化作用，在这种情况下，也有可能再引入第二个酰基。例如：



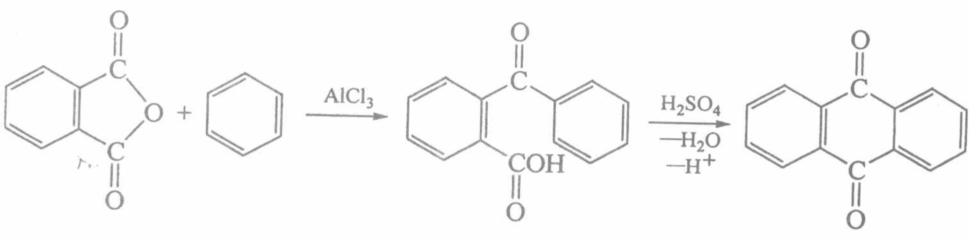
酰基化反应除了用于芳烃外，也可用于反应活性比苯较高的多 π 电子的杂环化合物如噻吩、吡咯、呋喃等，即使采用较弱的催化剂，在较温和的条件下，也能进行反应。对于芳胺

类化合物，由于它能与催化剂形成络合物，故不能被酰基化，除非预先将氨基用酰化法保护起来。

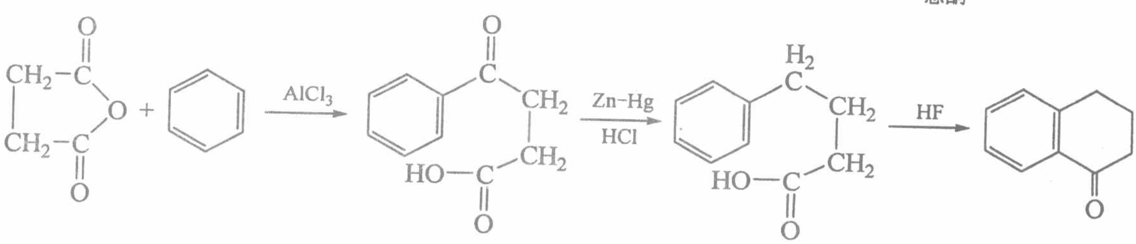
苯酚的酰化可得到不同的结果，因此宁可在三氯化铝的存在下通过苯酚酯分子内重排来制备芳香羟基酮（Fries 重排，详见第 5 章重排反应），而不采用苯酚的直接酰化法。例如：



在酰基化反应中，使用二元酸酐为酰基化试剂在有机合成中具有特殊的意义，即反应产生的酮酸又能被转化成二酮或环酮。例如：



蒽醌



（E）Gattermann 反应和 Gattermann-Koch 反应

类似 Friedel-Crafts 酰基化反应的Gattermann（伽特曼）甲酰化反应，是以氢氰酸和氯化氢为酰化试剂，在氯化锌或三氯化铝存在下，使芳环上引入甲酰基：

$$\mathrm{Ar{-}H + HCN + HCl \xrightarrow{ZnCl_2} Ar{-}CHO}$$

$$\mathrm{H{-}C{\equiv}N + HCl \rightleftharpoons H{-}C(Cl){=}NH \underset{}{\overset{ZnCl_2}{\rightleftharpoons}} H{-}\overset{\delta+}{C}(Cl){=}NH \cdots \overset{\delta-}{ZnCl_2}}$$

$$\mathrm{ArH + H{-}\overset{\delta+}{C}(Cl){=}NH \cdots \overset{\delta-}{ZnCl_2} \longrightarrow ArCH{=}\overset{+}{N}H_2Cl^- \xrightarrow{H_2O} ArCHO + NH_4Cl}$$

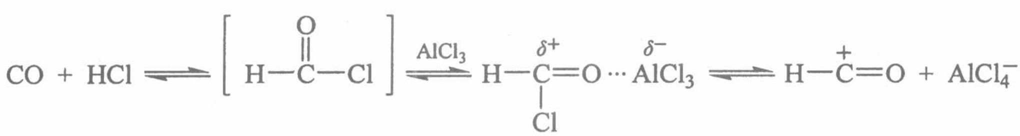
为了避免使用剧毒的氢氰酸，可改用无水氰化锌与氯化氢作用释放出的氢氰酸，使反应更加顺利地进行。

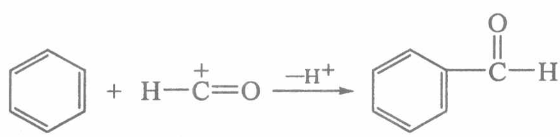
该反应可用于烷基苯、酚、酚醚及某些杂环化合物如呋喃、噻吩、吲哚的衍生物（存在钝化杂环的基团反应不能发生）。反应时，醛基几乎全部进入活化基团的对位，当对位已被占据时，才发生邻位取代。该反应也不能用于芳胺类化合物。

在催化剂三氯化铝存在下，使用一氧化碳和氯化氢在芳环上引入甲酰基的反应，称为 Gattermann-Koch（伽特曼-科赫）反应。



该反应可能是一氧化碳首先与氯化氢作用生成不稳定的中间体甲酰氯，然后甲酰氯再与芳烃发生类似 Frieder-Crafts 酰基化反应：

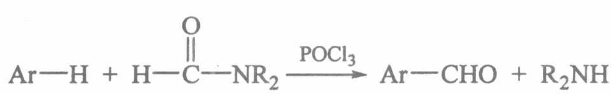




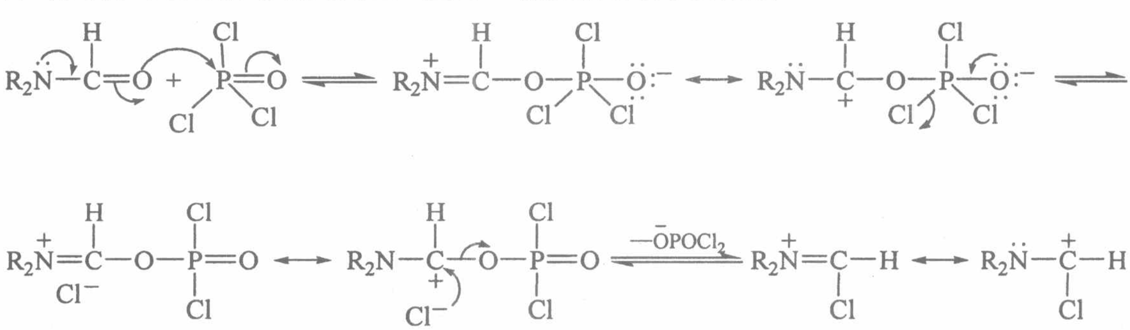
该反应不适用于酚及酚醚的甲酰化。

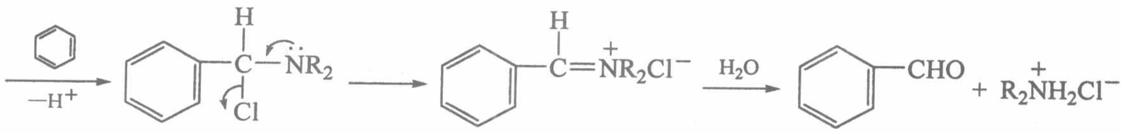
（F）Vilsmeier 合成法

用甲酸的*N*-取代酰胺（常用的是二甲基甲酰胺、*N*-甲基甲酰苯胺）作酰基化试剂，在 Friedel-Crafts 催化剂三氯氧磷的存在下，在芳环或杂环上引入甲酰基生成醛类的反应称为 Vilsmeier（维斯迈尔）合成法。



在上述反应中，甲酰胺先与三氯氧磷形成络合物，该络合物进一步离解为正离子中间体，再对芳环进行亲电取代反应，生成 α-氯胺后很快水解成醛：





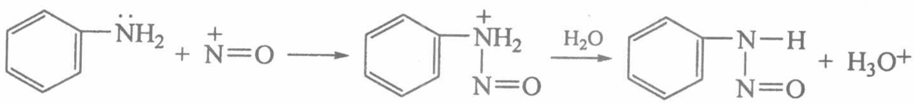
Vilsmeier 合成法与 Gattermann 反应、Gattermann-Koch 反应相反，仲芳胺和叔芳胺也能进行甲酰化反应。

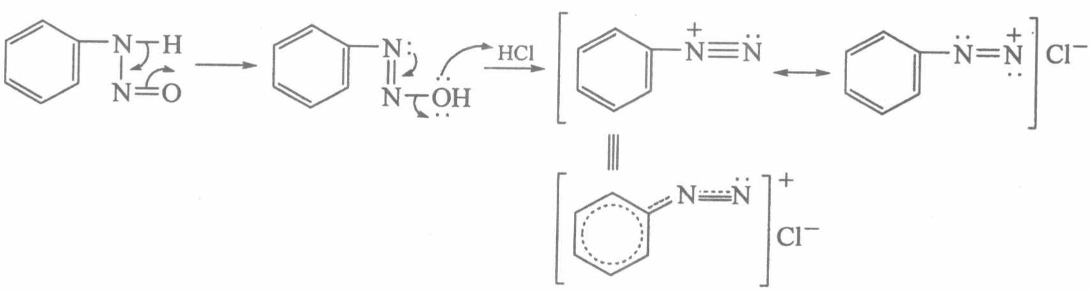
（G）重氮盐偶联

芳香族重氮盐是由苯胺与亚硝酸作用得到的：

$$NaNO_2 + HCl \longrightarrow HNO_2 + NaCl$$

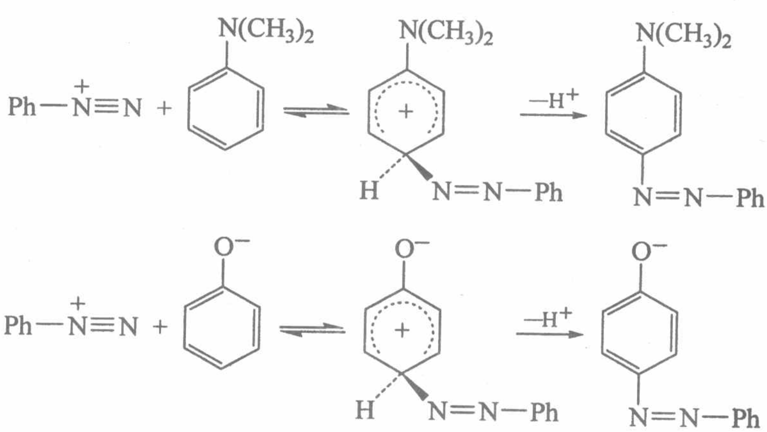
$$HO-\ddot{N}=O + HCl \longrightarrow HO-\overset{+}{N}-OHCl^- \longrightarrow \overset{+}{N}=\ddot{O} + Cl^- + H_2O$$





共振稳定化

芳香族重氮盐是很弱的亲电试剂，它通常只能与具有活化基的芳香族化合物如胺类和酚类发生偶联反应，并且取代主要发生在活化基的对位（对位被占据时发生在邻位），生成偶氮化合物。



在上述反应中，溶液的 pH 值对胺和酚都很重要。对胺来说，偶联需在微酸性溶液中进行，以保证高浓度的PhN_2^+和不致使胺$ArNH_2$质子化$ArNH_3^+$。而酚宜在微碱性溶液中进行，

使 PhN_2^+进攻的对象变成高活性的酚盐离子。然而，胺和酚都不能在强碱性溶液中偶联，因为这样会使PhN_2^+转变成重氮氢氧化物PhN_2OH 或重氮盐负离子PhN_2O^-。如果重氮离子的芳环上有吸电子基，则增大了PhN_2^+的亲电性，使偶联反应更容易进行。

（3）取代苯的亲电取代反应活性和芳环上取代基的定位效应

在单环芳烃衍生物的亲电取代反应中，芳烃的碱性和试剂的酸性越强，芳环与亲电试剂的反应就越容易进行。如果芳环上的取代基通过诱导或共轭效应使芳环的电子密度增加，则芳环的碱度亦增加，其反应活性增强，例如芳环的反应活性因下列取代基的影响而增强：

—R　　　　$+I$，$+C$

—OH<—NH_2<—NHR<—NR_2　　　　$+C>-I$

—O^-　　　　$+C$，$+I$

如果芳环上的取代基通过诱导或共轭效应使芳环的电子密度降低，则芳环的碱性亦降低，因此芳环的反应活性因下列取代基的影响而减弱：

—COR，—COOH，—COOR，—CN，—NO_2　　　　$-C$，$-I$

—X　　　　$+C<-I$

—NR_3^+　　　　$-I$

因此，根据取代基的性质及其对芳香亲电取代反应速率的影响，可以将取代基分为以下两类：

邻、对位定位基（ortho para direction grop）　亦称第一类定位基，主要使第二个取代基进入它的邻位和对位。这类取代基包括使芳环碱性（电子密度）增加，即活化亲电取代反应的那些基团和卤素。

间位定位基（meta direction group）　亦称第二类定位基，主要使第二个取代基进入它的间位。这类取代基包括使芳环反应活性降低，即钝化亲电取代反应的那些基团（卤素除外）。两类不同的取代基如表2-14 所示。

表2-14　邻、对位定位基和间位定位基

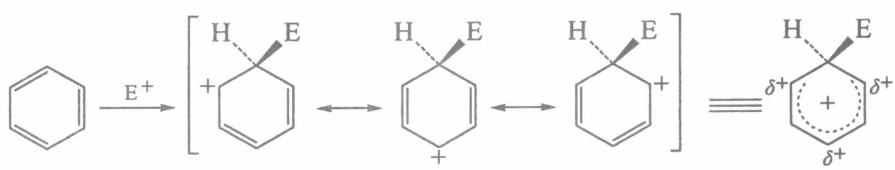
	邻对位定位基					间位定位基	
取代基	—O^-	—NR_2 —NHR —NH_2 —OH —OR	—NHCOR —OCOR	—NHCHO —C_6H_5 —CH_3 —CR_3	—F —Cl，—Br，—I —CH_2Cl —CH=$CHCO_2H$ —CH=$CHNO_2$	—$\overset{+}{N}H_3$ —$\overset{+}{N}R_3$	—CF_3，—NO_2 —CCl_3，—CN —SO_3H，—CHO —COR，—CO_2H —CO_2R，—$CONH_2$
定位强度	最强	强	中	弱	弱	最强	强
电子效应	$+I$ $+C$	$-I<+C$ $+I$			$-I>+C$	$-I$	$-I$，$-C$
性　质	活　化　基				钝　化　基		

表 2-14 中取代基的定位规律是经验规律，它们仅表示对第二个取代基进入芳环位置的某种定向影响。在一般情况下，邻、对位定位基（第一类定位基）都使芳环活化（电子密度增多，卤素除外），尤其使其邻位和对位活化更大，因而使亲电取代主要发生在它的邻位和对位（不绝对无间位产物），并使反应速率比苯为快；间位定位基（第二类定位基）都使芳环钝化（电子密度降低），尤其使其邻位和对位钝化更大，因而使亲电取代主要发生在间位（不绝对无邻、对位产物），并使反应速率比苯为慢。

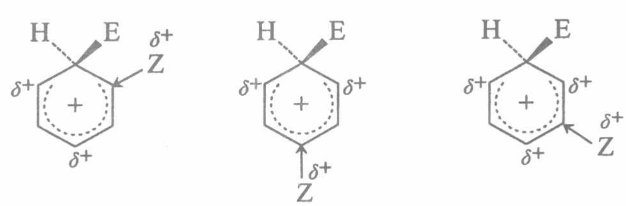
（4）取代基定位效应的理论解释

苯是一个对称的分子，由于 π 电子的高度离域，苯环上的电子密度是完全平均化的。但当苯环上已经有了一个取代基时，它不仅影响基态苯环的总碱度，而且还使苯环中的各个碳原子具有不同的电子密度。然而，核磁共振的测量证明，在一元取代苯的基态中各个位置上电子密度的差别并不像从取代苯的中介效应所预期的那样大，例如在氯苯和溴苯之间，在苯酚和苯甲醚之间根本就没有什么差别。因此，当发生第二次亲电取代时，芳烃基态中的电子密度并不是定位作用的惟一决定性因素。实验证明，芳烃的亲电取代反应产物通常是受动力学控制的，即有些反应是不可逆的，而有些在到达平衡前常顺利地停止下来。所以，在亲电取代中形成三种可能的芳基正离子中间体（邻、对和间位 σ 络合物）的那些反应，不是决定于产物的热力学稳定性，而是决定于形成这三种 σ 络合物中间体中的每一种所必需的活化能。因此，我们可以利用这三种 σ 络合物中间体的相对稳定性来解释取代基的定位效应和亲电取代反应的活性。

在芳香亲电取代反应中，生成的σ络合物中间体可用三个共振结构式表示如下：



其中正电荷分布于环上，而在受攻击的碳原子的邻位和对位上最强。因此，已存在于环上的取代基若是供电子基（$+I$ 或 $+C$ 效应），则能通过环上正电荷的分散使 σ 络合物趋于稳定。当这个取代基处在受攻击的碳原子的邻、对位时，要比在间位稳定作用更强：



因而，环上已存的供电子基使邻、对位取代所形成的 σ 络合物比间位取代活化能小（见图2-8），形成邻、对位产物比间位更快（取代基的邻、对位定向）。

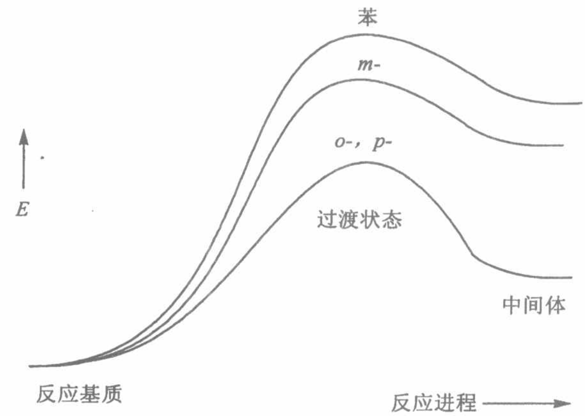
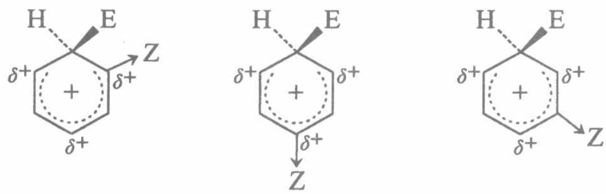


图 2-8　含第一类定位基的三种 σ 络合物及苯的 σ 络合物的位能比较

与此相反，已存在于环上的吸电子基（$-I$ 或$-C$ 效应），使 σ 络合物的正电荷增加。当这个取代基处在受攻击的碳原子的邻、对位时，要比间位增加的更多：



因而，环上已存在的吸电子基使邻、对位取代所形成的 σ 络合物比间位取代活化能大（见图 2-9），间位取代比邻、对位取代发生得快（取代基的间位定向）。

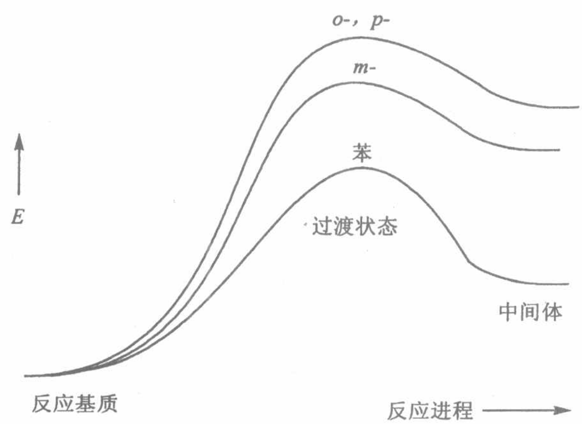


图 2-9　含第二类定位基的三种 σ 络合物及苯的 σ 络合物的位能比较

在芳香亲电取代反应中，其反应活性取决于取代基的性质，即供电子基使芳环活化，吸电子基使芳环钝化。

上述规律适用于动力学控制的反应，即异构体的生成比例完全决定于它们的生成速率。倘若反应条件允许形成热力学上最相宜的产物，就必须考虑到异构化反应，这将使邻、间和

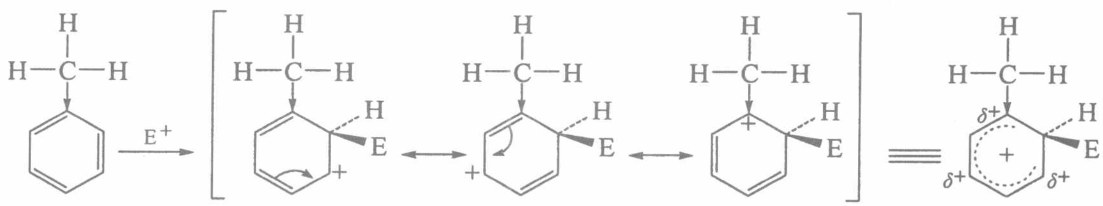
对位产物之间的比例发生相当大的变动（例如磺化反应和 Friedel-Crafts 烷基化反应）。

定位基的定位效应实际上就是取代基使芳环上各个不同位置对亲电试剂进攻的相对反应速率的不同。任何取代基只要它能够相对地使亲电试剂进攻某一位置时生成的 σ 络合物增加稳定性，它就能增加这一位置的反应速率，在产物中所占的比例也越大。下面仅就取代基的电子效应及其活化或钝化作用作一简单介绍。

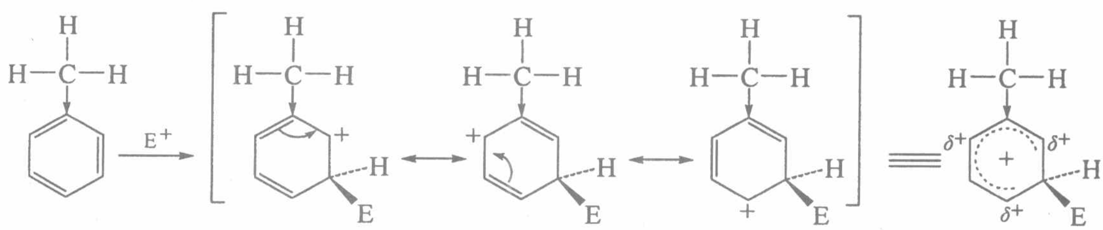
（A）具有 $+I$ 和 $+C$ 效应的基团（邻、对位定位基）

这类基团的典型例子是甲基、芳基和—COO^-，其结构特点是与芳环相连的原子没有未共享电子对。甲基是一个供电子取代基，当它与苯环相连时，通过诱导效应和超共轭效应使苯环上的电子密度增加（活化苯环），所以甲苯比苯容易发生亲电取代反应。当亲电试剂进攻甲基的邻位、间位和对位时，可生成下列三种不同的 σ 络合物中间体：

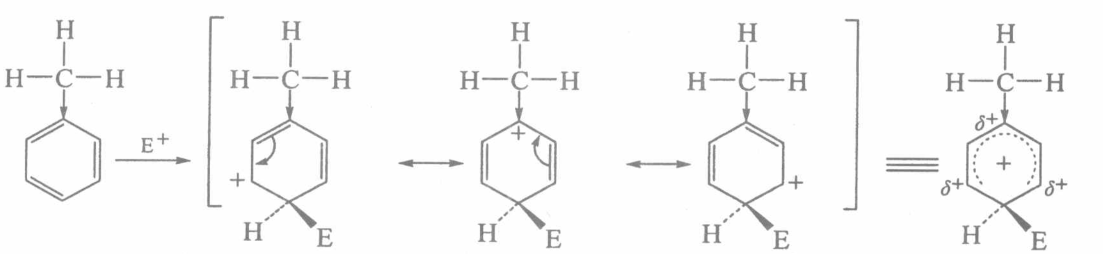
进攻邻位



进攻间位



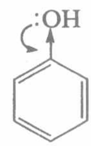
进攻对位



可以看出，甲基使上述三种 σ 络合物中间体所带的正电荷都得到分散，但对亲电试剂进攻其邻位和对位所生成的 σ 络合物的正电荷分散得更多些（甲基越靠近部分正电荷，就越使其得到分散），因此能量更低，体系更稳定。也就是说，甲基使亲电试剂进攻其邻位和对位形成取代产物的活化能降低，所以甲苯在发生亲电取代反应时，邻位和对位比间位容易发生，即邻位和对位异构体是主要产物。

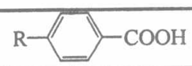
（B）具有 $-I$ 和 $+C$ 效应，但 $+C > -I$ 的基团（邻、对位定位基）

这类基团的典型例子是—OH、—NH_2以及它们的衍生基团，其结构特点是与芳环相连的原子都具有未共享电子对，虽然它们的$-I$效应使苯环上的电子密度降低（钝化），但它们的$+C$效应却使苯环上的电子密度增加（活化）：



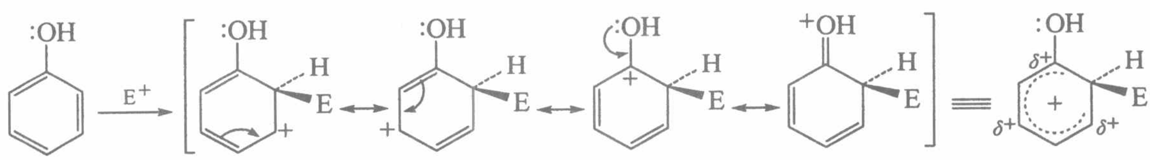
在上述情况下，它们的$-I$和$+C$效应对芳环上电子密度分布的影响方向是相反的。但苯甲酸和对位取代苯甲酸的电离常数（见表2-15）表明，在反应中它们的动态$+C$效应大于它们的$-I$效应，因而它们在芳香亲电取代反应中还是表现出强烈的活化基团的作用。例如苯

表2-15　苯甲酸和一些对位取代苯甲酸的电离常数

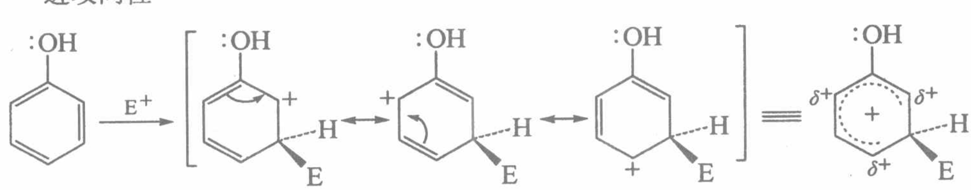
	p*Ka*		p*Ka*
H	4.20	F	4.14
OCH_3	4.47	Cl	3.97
OH	4.57	Br	3.97
NH_2	4.92	I	4.02

酚，在亲电试剂进攻羟基邻位和对位时所形成的σ络合物中，羟基氧上的未成键电子对对它们都起了分散正电荷的作用，并且都有一个羟基与带正电荷的碳原子直接相连的稳定结构，而在亲电试剂进攻其间位时所形成的σ络合物中却没有，因而亲电取代反应比较容易在邻位和对位上发生，并且比苯容易进行。

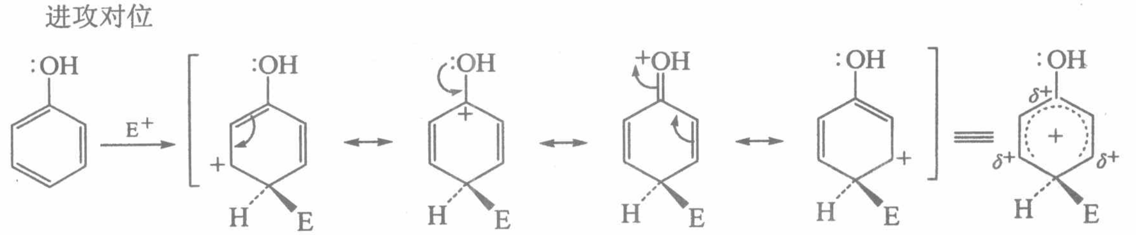
进攻邻位



进攻间位

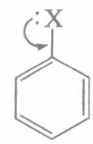


进攻对位



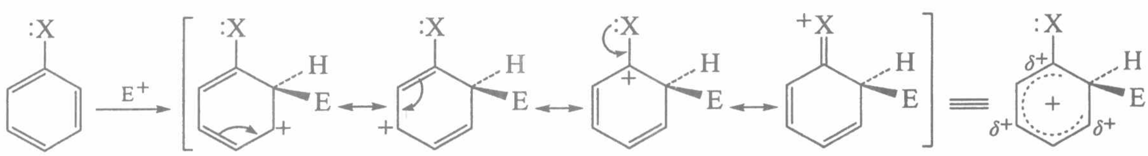
（C）具有$-I$和$+C$效应，但$+C< -I$的基团（邻、对位定位基）

这类基团的典型例子是—F、—Cl、—Br、—I，其结构特点是含有未共享电子对。它们与芳环相连时，其$-I$效应和$+C$效应的方向也是相反的：

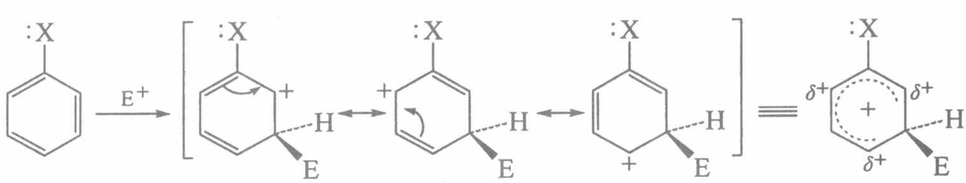


但从比较苯甲酸和对位卤代苯甲酸的电离常数（见表2-15）可以推断卤素的$-I$效应大于它的$+C$效应，结果使芳环上电子密度降低，因此卤素的$-I$效应引起致钝作用，在发生亲电取代反应时比苯困难。但是，当其邻位和对位受到亲电试剂进攻时，其$+C$效应抵消了部分$-I$效应，并且使邻位和对位σ络合物比间位稳定（动态因素），活化能低，邻位和对位取代比间位容易发生（卤素对邻、对位的钝位作用小于间位），因而卤素在芳香亲电取代反应中的效应是反常的，它们是致钝的但却是邻，对位定位基，即芳环对亲电试剂的活泼性被其较强的诱导效应所控制，而定位效应被其共轭效应所控制。

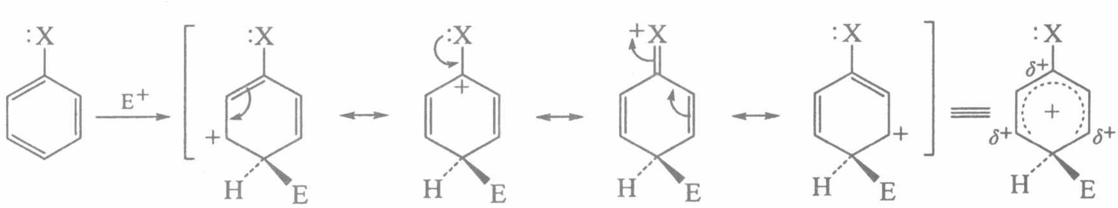
进攻邻位：



进攻间位：



进攻对位：

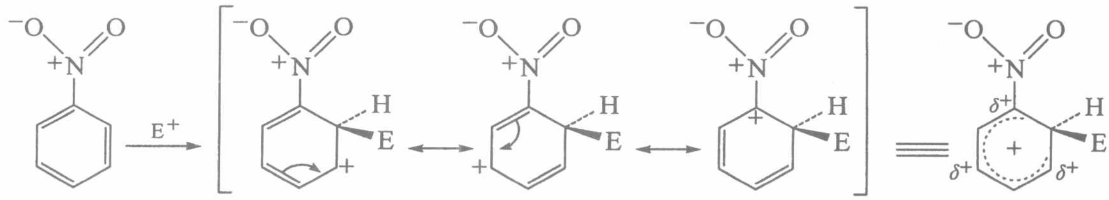


（D）具有$-I$和$-C$效应的基团（间位定位基）

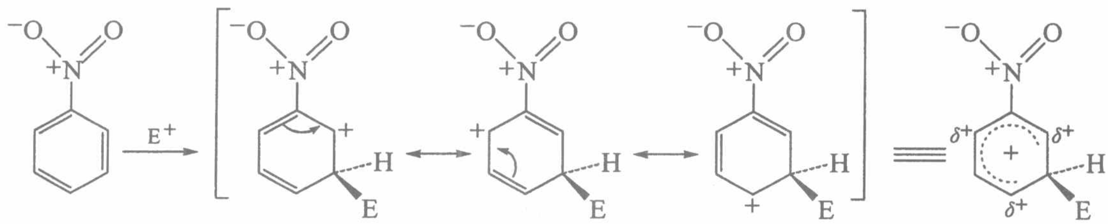
这类基团的典型例子是$—NO_2$、—COR、—COOH等，它们都是吸电子基，其结构特点是与芳环相连的原子都是正电极化的，它们能够通过强的$-I$效应和$-C$效应使芳环上的电子密度降低，因而它们都是钝化基团，使亲电取代反应比苯难于进行。从它们与亲电试剂反应中生成的三种σ络合物可行看出，它们都使芳环上的正电荷更集中（增强），而且邻位和对位的能量比间位更大（它们中各有一个具有同样电荷的原子与芳环直接相连的共振结构），因

而间位取代比邻位和对位容易发生，所以它们都是间位定位基。

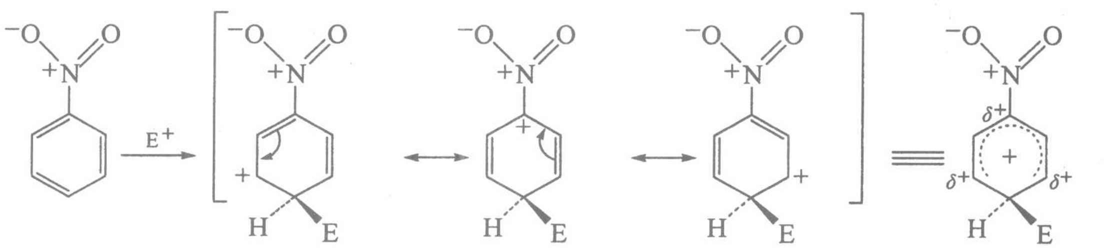
进攻邻位



进攻间位

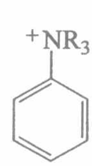


进攻对位



（E）具有$-I$效应的基团（间位定位基）

这类基团的典型例子是 $-NH_3^+$、$-N^+R_3$、$-P^+R_3$、$-S^+R_2$等，它们都是强吸电子基，其结构特点是与芳环相连的原子带有一个正电荷，它们都是很强的间位的又是钝化的定位基：



（5）取代基定位效应的相对强度

取代基在芳香亲电取代反应中的定位效应的相对强度，可以根据它们在某一反应中发生邻位、对位和间位取代所得产物的产率或它们的相对反应速率来定性地估计，但这种估计只是在一定的条件下才是可靠的。

（A）邻、对位定位基的相对强度

邻、对位定位基对芳环都有活化作用（卤素除外），其定位效应的相对强度（见表2-16和表2-17）大体上按照下列次序递降：

$$—N(CH_3)_2>—NH_2>—OH>—OCH_3>—NHCOCH_3>—OCOCH_3>$$

$$—Cl>—Br>—I>—CH_3>—C(CH_3)_3>—CH_2COOC_2H_5$$

表 2-16　C_6H_5— Z 在硝化反应中形成邻、对位产物的产率

Z	— OH	— $NHCOCH_3$	— SCH_3	— Cl	— Br	— I	— CH_3	— $CH_2COOC_2H_5$
邻、对位一元硝化取代产物在三种异构体中所占的百分数	100	100	100	100（0° C）	99.7（0° C）	99.8（0° C）	97	90

表 2-17　C_6H_5— Z 的溴化反应相对速率

Z	$K_{相对}$	Z	$K_{相对}$
H	1.00	OC_6H_5	1.4×10^7
$N(CH_3)_2$	5×10^{18}	$OCOC_6H_5$	2.0×10
$NHCOCH_3$	2.1×10^8	CH_3	3.4×10^2
$NCH_3(COCH_3)$	2×10^5	C_2H_5	2.9×10^2
OH	1.1×10^{11}	$CH(CH_3)_2$	1.8×10^2
CH_3	1.2×10^9	$C(CH_3)_3$	1.1×10^2

关于— CH_3、— CH_2Cl、— $CHCl_2$和— CCl_3定位效应的相对强度：

甲基的定位效应通过其$+I$效应和 σ π-效应使芳环的电子密度增加，并使 σ络合物中间体的正电荷分散而获得稳定。当甲基上的氢被氯取代后，便降低了这一基团的供电子性（削弱了 σπ-效应），使它转变成一个钝化取代基。若甲基上的氢进一步被氯取代，使之成为—$CHCl_2$和—CCl_3，而—CCl_3其强的$-I$效应导致它成为间位定位基（见表2-18），故它们的定位效应的相对强度为：

$$—CH_3>—CH_2Cl>—CHCl_2>—CCl_3$$

表 2-18　$C_6H_5CH_3$和 $C_6H_5CH_2Cl$、$C_6H_5CHCl_2$、$C_6H_5CCl_3$的硝化产物在三种异构体中的相对产率

反　应　物	产　物（%）			定　位　效　应
	o-	*p*-	*m*-	
$C_6H_5CH_3$	58.6	37.1	4.4	邻、对位
$C_6H_5CH_2Cl$	32.0	52.5	15.5	邻、对位
$C_6H_5CHCl_2$	23.3	42.4	33.8	邻、对位
$C_6H_5CCl_3$	6.8	28.7	64.5	间　位

—CH_2I、—CH_2Br、—CH_2Cl 和—CH_2F 的定位效应的相对强度随卤素的电负性的升高而递降，其邻、对位产物在三种异构体中所占的百分数应该是：

$$—CH_2I>—CH_2Br>—CH_2Cl>—CH_2F$$

在卤代苯中，卤原子的$-I$效应次序为：

$$F > Cl > Br > I$$

但它们的$+C$效应并不遵循以相对电负性为依据的次序，这一事实可由对卤代苯的亲电进攻的大致速率次序反映出来：

$$C_6H_5—F > C_6H_5—Cl \approx C_6H_5—Br > C_6H_5—I$$

这是由于氟原子的$2p$轨道与碳原子的$2p$轨道处于同一电子层，只有重叠轨道p具有类似体积时，p轨道才有最大的重叠，即卤原子的$+C$效应次序为：

$$F > Cl > Br > I$$

所以，氟原子的定位效应比其他卤原子都强。

（B）间位定位基的相对强度

根据某些一元取代苯的硝化反应中间位取代产物的产率（见表2-19），一些间位定位基的定位效应的相对强度次序可大致排列如下：

$$—\overset{+}{N}(CH_3)_3 > —CF_3 > —NO_2 > —COCl > —CN > —SO_3H >$$
$$—COOH > —CHO > —COCH_3 > —COOCH_3 > —CONH_2$$

表2-19 一元取代苯硝化反应中间位取代产物的产率

取代基	$N^+(CH_3)_3$	CF_3	NO_2	COCl	CN	CO_2H	CHO	CO_2CH_3	$CONH_2$	$COCH_3$
产率（%）	100	99	93	90	81	80.2	72	70	70	68

上述次序只是近似排列，因为不同的取代反应可以稍有变动，这在一定程度上取决于亲电试剂的性质。

（6）影响邻、对位异构体比例的因素

在一元邻、对位定位基取代苯的亲电取代反应中，其邻位和对位产物的比例按统计学应为2∶1，但在某些反应中其比例并非完全如此，因为形成邻位和对位取代产物的比例时常受取代基或亲电试剂的空间效应、取代基的电子效应以及溶剂效应等因素的影响而有所改变。

（A）取代基或亲电试剂空间效应的影响

一般来说，邻位异构体所占比例随取代基或亲电试剂的体积的增加而降低，例如烷基苯在相同反应条件下的硝化反应（表2-20）和氯代苯与一些不同亲电试剂的反应（表2-21）。

表2-20 烷基苯硝化时的邻、对位异构体比例（%）

$C_6H_5—R$	*o*-	*p*-	*o*-/*p*-
CH_3	58	37	1.57
CH_2CH_3	45	49	0.92
$CH(CH_3)_2$	30	62	0.48
$C(CH_3)_3$	16	73	0.22

表 2-21　氯代苯与一些亲电试剂反应时的邻、对位异构体比例（%）

反　应	*o*-	*p*-	*o*-/*p*-
氯化	39	55	0.71
硝化	30	70	0.43
溴化	11	87	0.14
磺化	1	99	0.01

表 2-20 和表2-21 中的结果是由于取代基或亲电试剂体积的增加，造成邻位进攻时形成的过渡状态（或它们的 σ 络合物中间体模型）的拥挤（能级），而导致邻位异构体生成速率变慢。

（B）取代基电子效应的影响

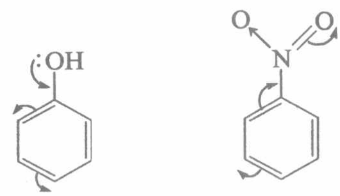
表现诱导效应的那些邻、对位定位基，其影响在邻位比在对位有更大的效应，因为诱导效应随着距离的增加而减小，即对较远的对位要比靠近的邻位影响小得多。所以供电子取代基（$+I$）将提高邻位取代产物的比例，吸电子基（$-I$）将会使对位取代产物比例增加。例如在卤代苯中，虽然 F 的体积很小，但它非常高的电负性导致邻位进攻较少；而 I 的体积虽然较大，但它的$-I$ 效应降低也大，因而导致邻位进攻增加，如表2-22 所示。

表 2-22　卤代苯硝化时邻、对位取代产物比例（%）

C_6H_5—X	*o*-	*p*-	*o*-/*p*-
C_6H_5F	12	88	0.14
C_6H_5Cl	30	69	0.44
C_6H_5Br	37	62	0.60
C_6H_5I	38	60	0.63

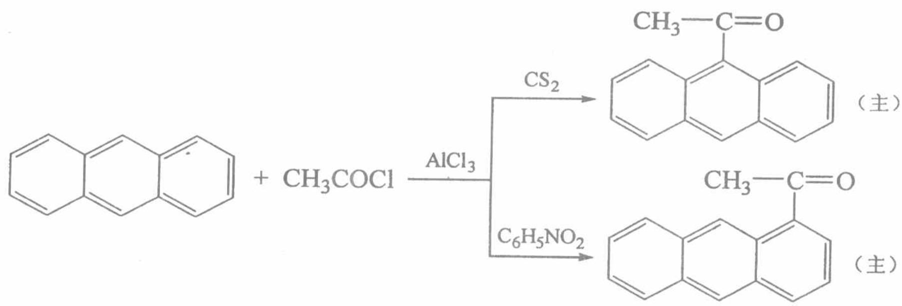
表 2-22 表明，卤代苯在进行硝化反应时，其邻、对位产物的比例随从氟到碘电负性（即$-I$）的降低而增加。

表现共轭效应的定位基，其$+C$ 效应有利于对位取代，而$-C$效应则有利于提高邻位取代产物比例。例如苯酚的硝化(—OH 为$+C$ 效应) 得2：3 邻、对位取代产物；硝基苯的硝化（—NO_2为强$-C$ 效应）生成邻、间、对位取代产物比为 10.0：88.5：1.5。



（C）溶剂的影响

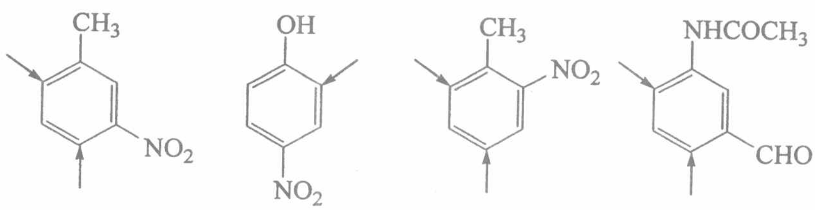
芳香亲电取代反应通常是在极性或非极性溶剂中进行的，同一反应在不同溶剂中进行时将得到不同的产物，例如蒽在不同溶剂中进行的 Friedel-Crafts 乙酰化反应：



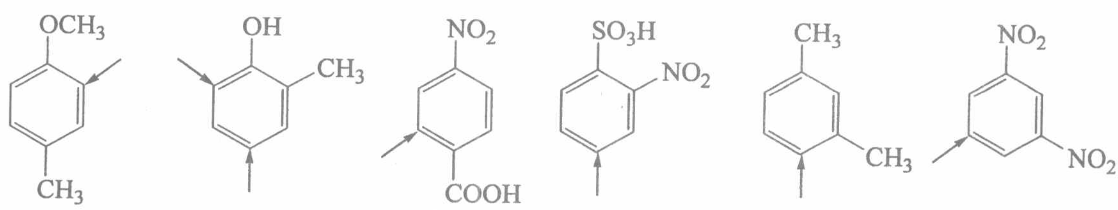
反应过程中乙酰化试剂乙酰氯与催化剂三氯化铝形成的络合物，在硝基苯中能被溶剂化，由于它的体积较大，空间位阻不利于进攻C_{10}，而有利于进攻C_1。

（7）二元取代芳烃中的定位效应

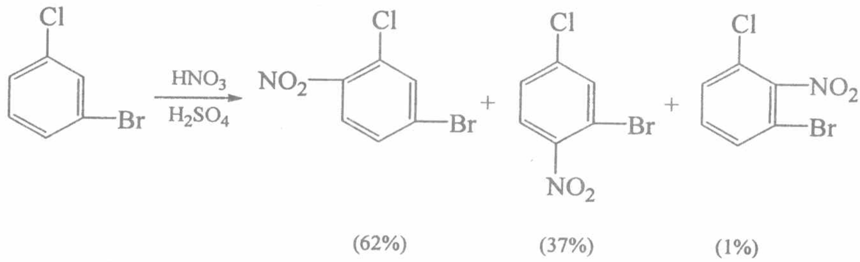
当芳环上已经有了两个取代基，如果再引入第三个取代基，则新基进入芳环的位置主要由芳环上原有的两个取代基的定位效应及其相对强度来决定。如果芳环上原有的两个取代基是不同类的，则新基进入芳环的位置服从邻、对位定位基（定位作用较强）的指示作用。例如：



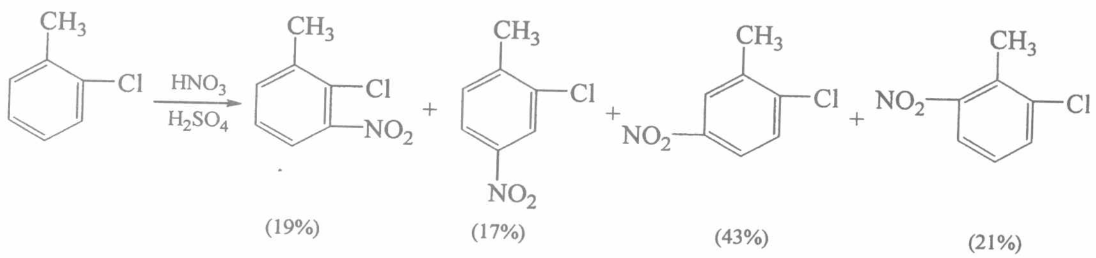
如果芳环上原有的两个取代基是同类的，则新基进入芳环的位置服从较强的定位基的指示作用，在有的情况下它们的定位效应具有加和性。例如：



空间效应对新基进入邻、对位定位基的邻位时有很大的影响，空间效应越大，其邻位异构体越少。例如：

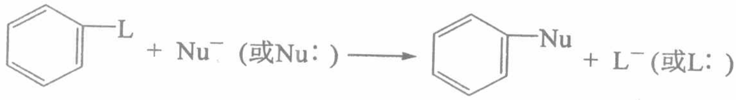


如果两个取代基的定位效应相当，则得到相当的异构体。例如：



2.2.2 芳香亲核取代反应（aromatic nucleophilic substitution reaction）

在芳环上的取代反应中，亲核试剂进攻芳环而取代环上的一个原子或基团的反应，称为芳香亲核取代反应，通常用S_NAr表示（S 代表取代，N 代表亲核，Ar 代表芳香）。该反应可用通式表示如下：



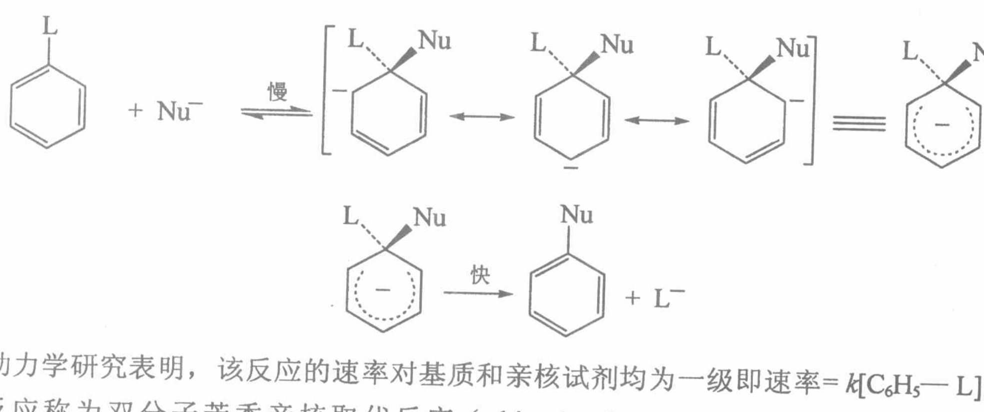
在这类反应中，亲核试剂通常是负离子或是具有未共享电子对的中性分子，例如CN^-、NH_2^-、OH^-、R^-、NH_2R、$NH_2—NH_2$等；被取代的原子或基团多是电负性较强的原子或基团，如X、N_2^+、OR、OH、NO_2、SO_3H 等。反应时，离去基团随同成键电子对离去而形成一个低能量的负离子或是不带电荷的分子。然而，氢原子在一般情况下却难以被取代。

由于芳香族化合物具有共轭的双键体系，所以它们是一类Lewis 碱，因而芳环上的亲核取代反应通常比亲电取代反应难以发生。

根据反应基质和反应条件的不同，芳香亲核取代反应可分为三种类型：通过离去基的邻、对位的吸电子基活化了的反应；重氮盐的氮被置换的反应；强碱催化的并以芳炔中间体进行的反应。

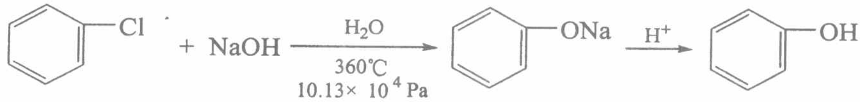
（1）活化芳烃的亲核取代反应——双分子芳香亲核取代

活化芳烃的亲核取代反应是芳香亲核取代反应中最重要的反应，在这类反应中，首先是亲核试剂对基质加成形成芳基负离子中间体，然后是该中间体的离去基带着成键电子对离去而生成取代产物。

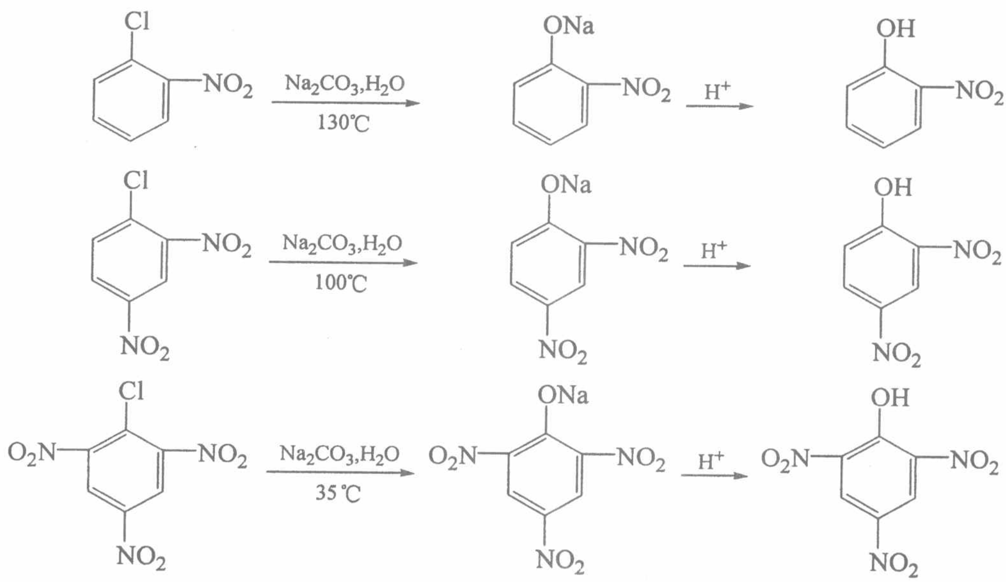


动力学研究表明，该反应的速率对基质和亲核试剂均为一级即速率= $k[C_6H_5—L][Nu^-]$，这种反应称为双分子芳香亲核取代反应（ bimoleculer aromitic nucleophilic substitution

reaction)，通常用S_NAr2表示（S代表取代，N代表亲核，Ar代表芳香，2代表双分子）。例如，氯苯与氢氧化钠水溶液在通常条件下并不发生反应，只有在很激烈的条件如在高温、高压或催化剂的存在下才能实现。



然而，当氯原子的邻位或对位有强的$-I$和$-C$效应的基团时，亲核取代反应就比较容易发生。例如：



这是因为$-I$和$-C$基团活化了反应基质之故。

双分子芳香亲核取代反应与脂肪族的双分子亲核取代反应（S_N2）有着一定的联系，即形成负离子那一步反应的双分子性非常强。但与S_N2反应相反，而又与芳香亲电取代反应的σ络合物相似的是负离子并不是一种过渡状态，而是一种真正的中间化合物。因此，其反应速率取决于亲核试剂的电子密度，并且也取决于反应中心所引起的电子的吸引力（反应中心的正电荷是由活化基团所引起的）。因此在活化了的卤代芳烃中，卤素被取代的容易程度与S_N2反应中卤离子作为离去基团的相对能力的次序完全相反，即

$$I < Br < Cl \ll F$$

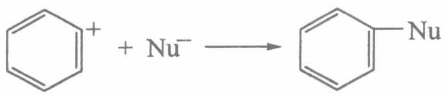
在S_N2反应中，离去基团的脱离与亲核试剂的加成同时发生，而在S_NAr2反应中却是基质先与亲核试剂加成，然后再消除离去基团，所以S_NAr2反应历程又称为加成-消除历程。

（2）重氮盐的亲核取代反应——单分子芳香亲核取代

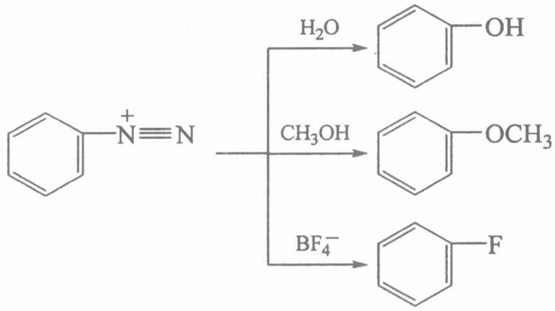
在芳香亲核取代反应中，离去基首先带着成键电子离去产生芳基正离子，然后亲核试剂进攻该芳基正离子生成取代产物。若干动力学研究表明，在这类反应中，反应速率对基质为一级，与亲核试剂的浓度无关，即速率$=k[ArN_2^+]$，因此称为单分子芳香亲核取代反应

(unimoleculer aromatic nucleophilic substitution reaction)，通常用 S_NArl 表示（S 代表取代，N 代表亲核，Ar 代表芳香，1 代表单分子）。事实上，这样的反应比较少见，只有重氮盐被确认为是按 S_NArl 历程进行的反应。例如：



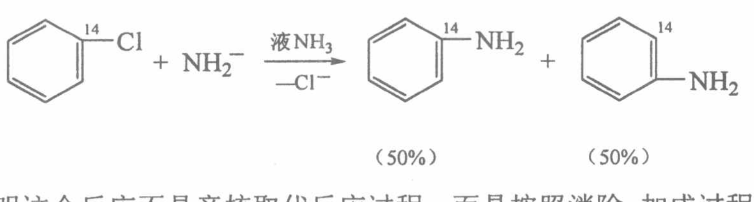


重氮盐按 S_NArl 历程进行取代反应生成的芳基正离子具有高度反应性，因为正电荷在电负性较大的 sp^2 杂化碳上，不能把正电荷分散到 π 体系中去（这个 sp^2 空轨道与其 π 体系垂直）。由于该反应是单分子历程，对电子密度高（电负性大）的试剂表现出 S_N1 特征取向（因为第二步是纯粹的离子过程，静电效应特别显著），因此在水溶液中水起主要作用，在甲醇和乙醇中的反应也相似。但在卤素中，只有 F^- 能经过四氟硼酸重氮盐（Schiemann 反应）顺利地进入芳环，氯次之，和碘则完全不反应（引入碘的方法，见 Sandmeyer 反应）：

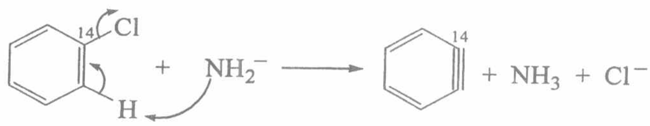


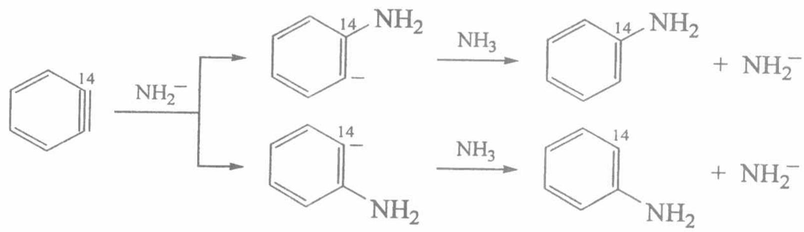
（3）非活化芳烃的亲核取代反应——苯炔历程（消除-加成过程）

未被取代基活化的芳基卤化物，在正常情况下，一般不能被—OH、—NH_2 或—CN 等亲核试剂所取代，倘若用溶于液氨中的氨基化钠或氨基化钾（具有亲核性的强碱）与芳基卤化物作用，则表现出明显的活性，并可以得到中等产率的芳基化产物，但在取代产物中被引入的基团并不仅仅占据离去基团所空出的位置上。例如美国加利福尼亚工学院博士 J.D.Roberts 用 ^{14}C 标记的氯苯在液态氨中被氨基钾转变为苯胺的反应：



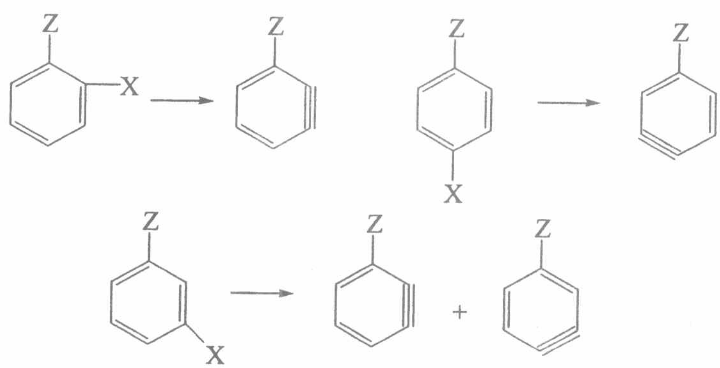
上述事实说明这个反应不是亲核取代反应过程，而是按照消除-加成过程进行的，即先消除卤化氢，然后再发生 NH_2^- 的亲核加成，在这里包含一个叫做苯炔或1,2-脱氢苯的中间体：





在芳香亲核取代反应中，反应基质在强碱作用下，首先在芳环上消除一个小分子H—Z生成苯炔（或芳炔）中间体，然后苯炔中间体再与亲核试剂（或强碱）进行加成，反应的总结果是取代，这种历程称为苯炔历程（benzyne mechanism），亦称消除-加成历程。按苯炔历程进行的反应基质，通常是卤代芳烃以及芳环上连有弱的供电子基如甲基、甲氧基等或连有吸电子基的芳基卤衍生物。

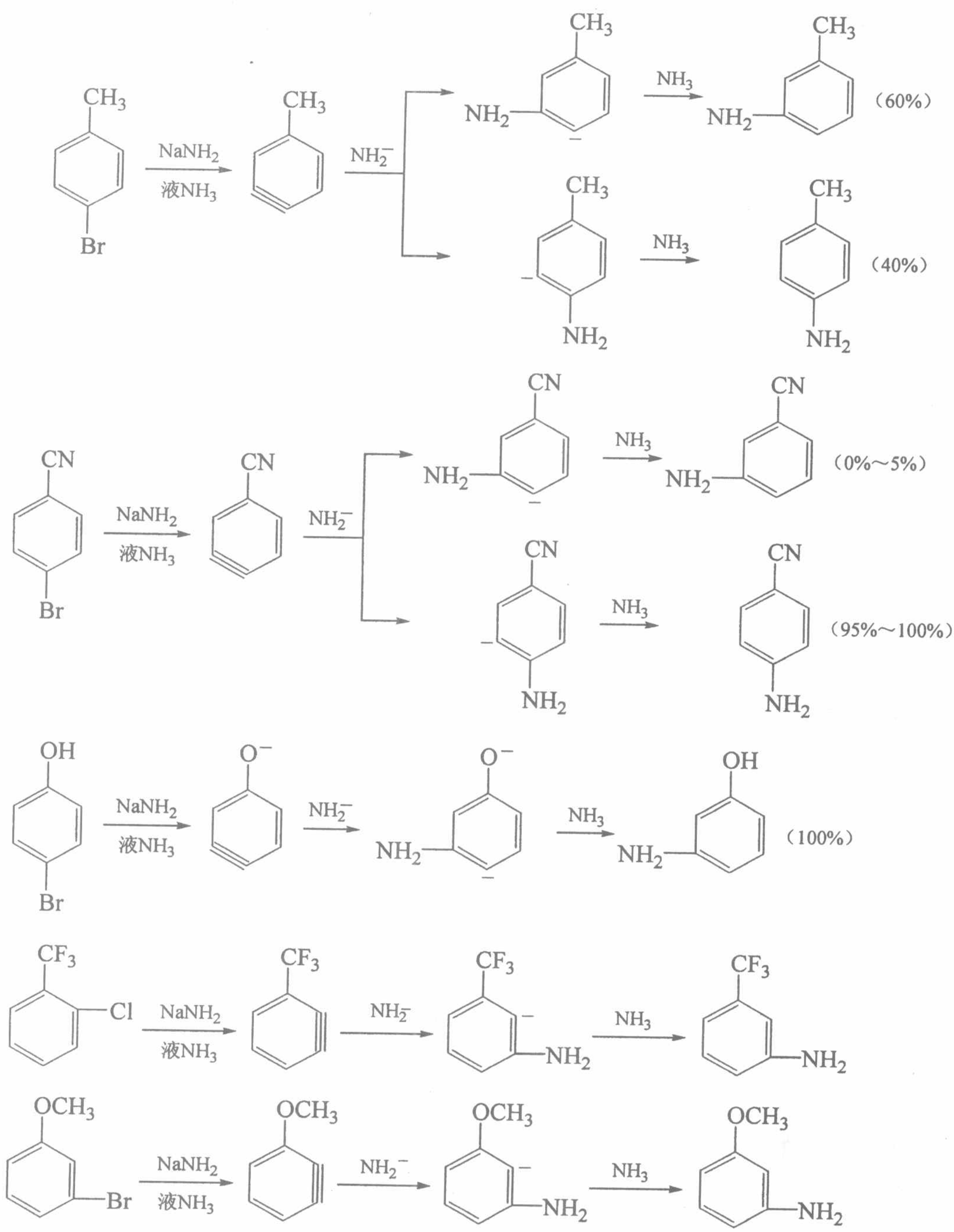
如果使用取代芳基卤化物，当非离去基处在离去基的邻、对位时，则苯炔中间体的生成没有选择性；当非离去基处在离去基的间位时，则可以生成两种不同的苯炔中间体[因为苯炔的生成是除去较强酸性的氢，所以具有$-I$效应的取代基导致生成(Ⅰ)，具有$+I$效应的取代基导致生成(Ⅱ)]：



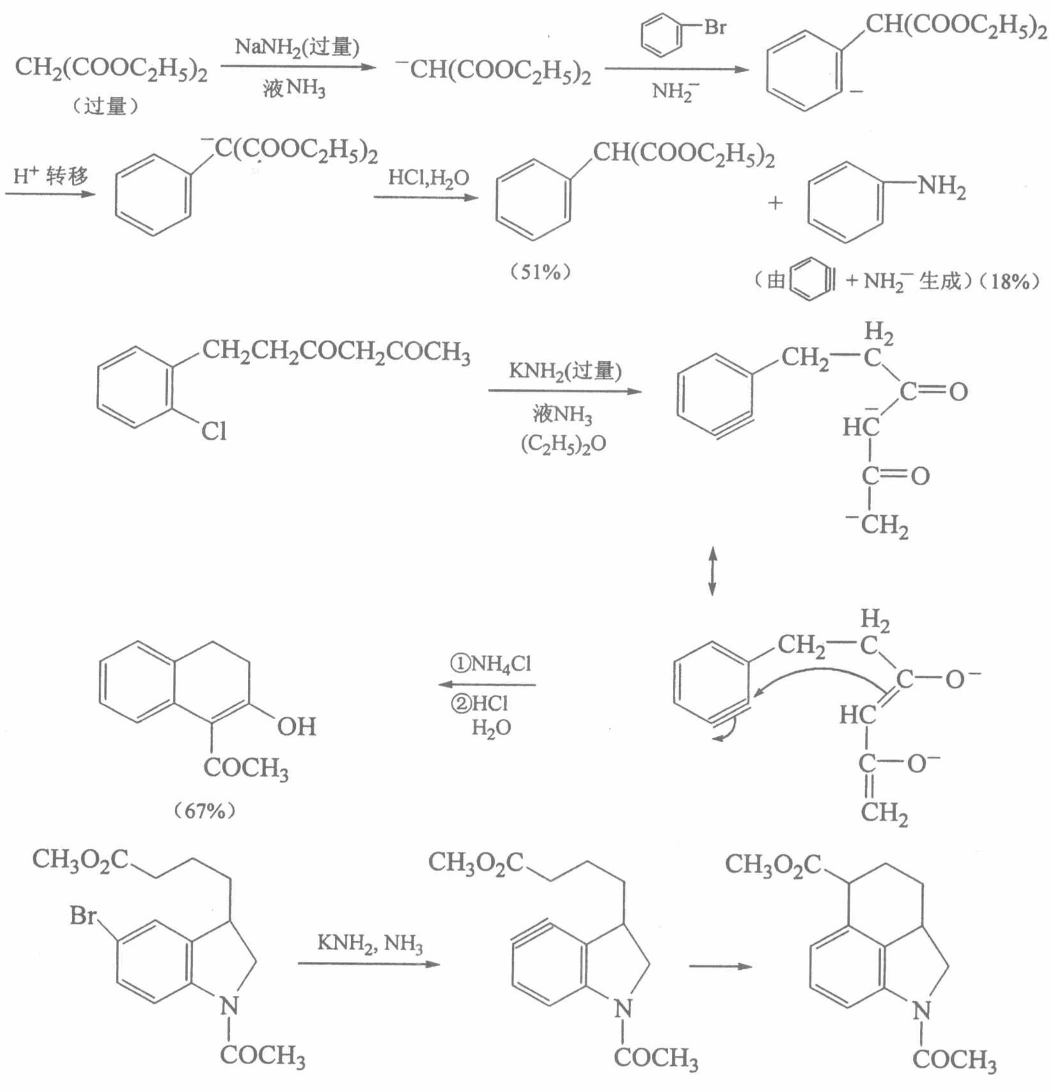
Z 具$-I$效应　　Z 具$+I$效应
（Ⅰ）　　（Ⅱ）

在上述苯炔中间体中，由于取代基与两个叁键碳原子的相对位置不同，故亲核试剂对叁键的加成可以得到两种不同的产物。实验证明，两种产物的生成量与取代基的性质即诱导效应有关。在所有的情况下，加成后得到的碳负离子越稳定，其加成反应就越容易进行，得到的产物的量也就越多。因此，在邻位取代芳基卤化物中，具有$+I$效应的取代基导致亲核试剂主要进攻其邻位，具有$-I$效应的取代基导致亲核试剂主要进攻其间位；在对位取代的芳基卤化物中，具有$+I$效应的取代基导致亲核试剂主要进攻其间位，具有$-I$效应的取代基导致亲核试剂主要进攻其对位；在间位取代的芳基卤化物中，具有$+I$效应的取代基导致亲核试剂主

要进攻其间位，具有$-I$效应的取代基导致亲核试剂主要进攻其间位。例如：



此类反应在有机合成上的一个重要应用，是苯炔中间体可以和各种亲核试剂反应，而且还可以与分子中的负离子发生环加成作用。例如：



2.3 游离基取代反应

2.3.1 游离基的产生、结构及其稳定性

游离基是具有未成对电子的实体，它非常活泼，在有机化学反应中只能作为中间体瞬时存在。

由于所有的非极性有机分子的共价键都是由成对的电子构成的，所以游离基总是由共价键的对称分裂（即均裂）而成对地产生，因而反应并不产生电荷。在共价键的均裂中，反应热（均裂键所必需的能量）可被定义为键的离解能D:

$$A—B \longrightarrow A\cdot + \cdot B \qquad \Delta H = D_{(A—B)}$$

一些常见共价键的离解能如表2-23 所示。

表 2-23　一些常见共价键的离解能（$kJ \cdot mol^{-1}$,25℃）

键　　型	D	键　　型	D
H—H	435	H—F	565
F—F	155	H—Cl	431
Cl—Cl	243	H—Br	364
Br—Br	192	H—I	297
I—I	151	HO—H	502
$CH_3—CH_3$	351	HOO—H	377
$NH_2—NH_2$	251	$(C_6H_5)_3C—C(C_6H_5)_3$	45
HO—OH	218	$(C_6H_5)_3CO—OC(C_6H_5)_3$	159
$CH_3—H$	427	$C_6H_5COO—OCOC_6H_5$	126
$CH_3CH_2—H$	410	$NC(CH_3)_2C—N{=}N—C(CH_3)_2CN$	130
$(CH_3)_2CH—H$	393	$CH_3—N{=}N—CH_3$	192
$(CH_3)_3C—H$	377	$CH_3—F$	452
$C_6H_5—H$	427	$CH_3—Cl$	351
$H_2C{=}CHCH_2—H$	322	$CH_3—Br$	293
$C_6H_5CH_2—H$	314	$CH_3—I$	234
$CF_3—H$	435	$CCl_3—H$	402

（1）游离基的产生和来源

按照提供能量的不同方式，从中性分子产生游离基的最重要的方法有以下三种：

（A）通过热能使键均裂（热解）

大多数有机化合物（特别是含有弱键的化合物）在气相或非极性溶剂中都可以发生热均裂反应，生成活泼的游离基。一般来说，如果一个键的离解能低于$165kJ \cdot mol^{-1}$，则其不但在蒸气中，也能在惰性溶剂溶液中进行热解而生成游离基。因而，游离基引发剂的主要来源通常是过氧化物或偶氮化合物等，因为在这些分子中都含有离解能较低的O—O 键或C—N 键（见表2-23），它们在较低的温度下就能产生活泼的游离基和生成稳定的 CO_2 或N_2 等分子。例如：

$$C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—C_6H_5 \xrightarrow{40\sim100℃} 2\,C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}\cdot \longrightarrow 2\,C_6H_5\cdot + 2CO_2$$

过氧化苯甲酰

$$(CH_3)_2\overset{CN}{\overset{|}{C}}—N{=}N—\overset{CN}{\overset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow{60\sim100℃} 2\,(CH_3)_2\overset{CN}{\overset{|}{C}}\cdot + N_2$$

偶氮异丁腈

$$(CH_3)_3C—O—O—C(CH_3)_3 \xrightarrow{100\sim110℃} 2\,(CH_3)_3CO\cdot$$

过氧化叔丁醚

（B）通过辐射能使键均裂（光解）

按照Plank（普朗克）方程，光量子的能量$E = h\nu$。由此可知，如波长 $\lambda = 300nm$ 的紫外光即具有相当于$397kJ \cdot mol^{-1}$ 的能量。这一数值与表2-23 加以比较，大多数键的电子都能够

被短波（紫外光）激发到反键轨道而使共价键发生均裂。例如卤素、过氧化物、偶氮化合物、丙酮、次氯酸酯和亚硝酸酯等都能在光照下产生游离基。

采用可见光或紫外光光解产生游离基比用热解有两个优点：①反应可以在任何合适温度下进行，因而对热不稳定的反应物或产物特别适用；②游离基产生的速率可以通过光强度的调解和吸收物种的浓度加以控制，使键的均裂更加专一。

（C）通过氧化还原法（化学能）形成游离基

过渡金属离子（氧化还原剂）可以在相对较低的温度下通过单电子转移（改变价态）分解过氧化物，同时产生游离基。例如，亚铁离子催化过氧化氢水溶液的氧化反应：

$$Fe^{2+} + HO{-}OH \longrightarrow HO\cdot + OH^- + Fe^{3+}$$

$$Fe^{2+} + ROOH \longrightarrow RO\cdot + OH^- + Fe^{3+}$$

Cu^+离子催化酰基过氧化物分解的还原反应：

$$Cu^+ + C_6H_5{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}O{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\cdot + C_6H_5CO_2^- + Cu^{2+}$$

羧酸盐的 Kolbe 电解合成烃就是单电子转移的氧化还原过程：

$$2R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}\!:^- \xrightarrow[\text{阳极}]{-2e} 2R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}\cdot \xrightarrow{-CO_2} 2R\cdot \longrightarrow R{-}R$$

电解时，羧酸根RCO_2^-在阳极失去一个电子（氧化）产生游离基，然后再发生游离基偶联得到高碳数的烷烃。

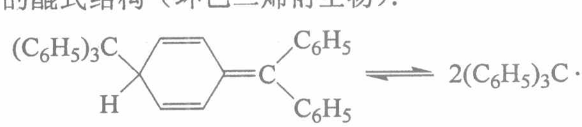
由上述三种方法产生的游离基都是相当活泼的，寿命极短，它们在溶液中可以把游离基传递给别的分子，或者夺取氢，或者发生偶联。

（2）游离基的结构及其稳定性

第一个被明确检知的游离基是黄色的三苯甲基，它是在1900 年由Gomberg（冈伯格）用银粉与氯代三苯甲烷在溶液中反应获得的，当初被认为是六苯乙烷（三苯甲基的二聚物），它在溶液中与三苯甲基达成平衡，溶液的颜色和特殊反应是由离解成很少部分的三苯甲基引起的：

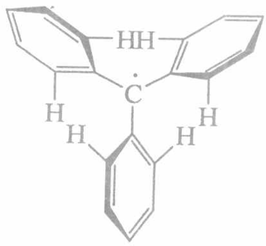
$$\underset{\text{无色}}{(C_6H_5)_3C{-}C(C_6H_5)_3} \rightleftharpoons \underset{\text{黄色}}{2(C_6H_5)_3C\cdot}$$

只是事隔 70 年（1968 年）之后，才由电子核磁共振谱（ESR）证明，这一二聚物并不是六苯乙烷，而是具有如下的醌式结构（环己二烯衍生物）：

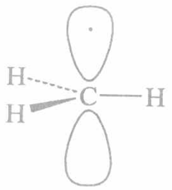


三苯甲基是在室温下能够稳定存在的游离基（低的反应活性），其重要原因是它的未成对电子能够离域到三个苯环上（共轭）去以及空间障碍阻止了两个游离基的偶联。ESR 谱证据

表明，三苯甲基的构型是螺旋桨式的（三个苯环中邻位上非键氢原子的相互作用使三个苯环挤出平面）；简单的烷基游离基如甲基游离基的结构是平面形的或非常接近平面形，三个共价键利用sp^2杂化轨道，而未成对电子则处于p轨道上。

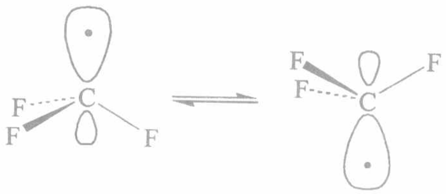


三苯甲基游离基

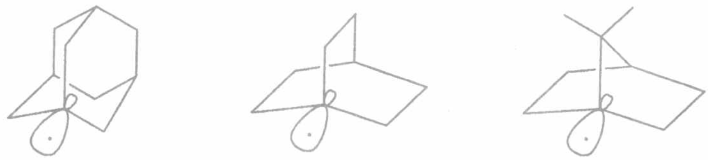


甲基游离基

在 $F_3C\cdot$中，未成对电子处于sp^3杂化轨道上，其结构是角锥形的，单电子可以围绕中心碳原子翻转，而且其翻转速率比它的反应为快：



ESR 谱证明桥头碳游离基是角锥型的：



1-金刚烷游离基　　1-二环[2, 2, 2]辛基游离基　　阿朴樟脑基游离基

简单烷基游离基的相对稳定性取决于它们的前身烷烃中C—H 键在均裂中的难易，而更重要的因素是它们中的超共轭效应以及从sp^3杂化的前身到主要是sp^2杂化的游离基所解除的张力（空间效应，当 R 相当大时）。而游离基的单电子能够被“离域化”的（如烯丙基型和苄基型游离基），其稳定性更强些（反应活性较小）。

$$H_2C{=}CH_2CH_2\cdot \approx C_6H_5CH_2\cdot > (CH_3)_3C\cdot > CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H\cdot > (CH_3)_2CH\cdot >$$

$$CH_3CH_2\cdot > CH_3\cdot > CH_2{=}CH\cdot \approx C_6H_5\cdot > HC{\equiv}C\cdot$$

$$(C_6H_5)_3C\cdot > (C_6H_5)_2CH\cdot > C_6H_5\cdot$$

2.3.2 游离基反应特点

①游离基反应通常在气相或非极性溶剂的液相中进行。

②游离基反应不受酸或碱的影响，但可被光或过氧化物等引发剂所引发和加速，被游离基抑制剂如分子氧、碘、氧化氮、苯醌或游离基本身所阻止。

③游离基反应与离子型反应不同，它是一个链锁反应，其历程包括三个步骤：即游离基反应的引发、游离基反应链的增长和游离基反应链的终止，例如甲烷的氯化和溴三氯甲烷对乙烯的加成（后者将在第 4 章中讨论）。

甲烷的游离基氯化：

引　发　$Cl_2 \xrightarrow[\text{或热}]{\text{光}} 2Cl\cdot$

链增长　(a) $Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_3\cdot + HCl$

(b) $CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$　　回到（a）

链终止　(a) $Cl\cdot + Cl\cdot \longrightarrow Cl_2$

(b) $CH_3\cdot + Cl\cdot \longrightarrow CH_3Cl$

(c) $CH_3\cdot + CH_3\cdot \longrightarrow CH_3CH_3$

溴三氯甲烷对乙烯的加成：

引　发　$BrCCl_3 \longrightarrow Br\cdot + \cdot CCl_3$

链增长　(a) $CCl_3\cdot + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow Cl_3CCH_2CH_2\cdot$

(b) $Cl_3CCH_2CH_2\cdot + BrCCl_3 \longrightarrow Cl_3CCH_2CH_2Br + \cdot CCl_3$　　回到（a）

链终止　(a) $Cl_3C\cdot + \cdot CCl_3 \longrightarrow Cl_3CCCl_3$

(b) $Cl_3C\cdot + Cl_3CCH_2CH_2\cdot \longrightarrow Cl_3CCH_2CH_2CCl_3$

要引发一个游离基反应，必须通过光（或热）化学均裂能够提供游离基的试剂产生起始游离基，然后起始游离基进攻基质产生新基，新基与第二分子游离基试剂作用而生成最后产物和另外一个游离基，从而完成了把基质转化成产物的全过程，并且重新产生出所必需的游离基使链增长步骤能够连续地重复下去，即由光（或热）化学产生的每个游离基作为引发剂建立了一个非常快速的、连续的反应链。在这里，所需的引发剂的量很少，因为反应一经引发，所产生的新基可以进一步反应，即通过夺取、加成等反应，便可增长这个反应。该反应的推动力是在生成新键时所释放出的能量。由于在任一给定时间，任何一种给定的游离基（起始的或新生成的）的浓度与原料（基质和游离基试剂）的浓度相比都是非常小的，因此游离基与分子碰撞的机会要比游离基之间碰撞的机会大得多，在两个游离基之间发生高难度的碰撞以使链终止之前，就已经发生许多链增长步骤，如图2-10 所示。

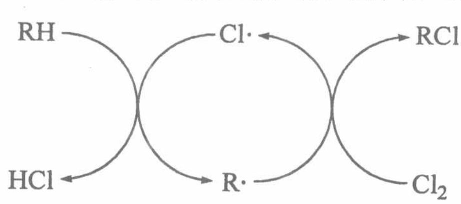


图 2-10　链反应历程的循环图（游离基每循环一周便把 RH + Cl_2 转变成 RCl + HCl）

在游离基链锁反应中，链的终止步骤是一个不可缺少的部分。当游离基的反应活性很低、不能进攻给定的基质时，便导致反应链的终止。最重要的链终止反应是“载链体”（R· 和 X·）的偶联和歧化：

偶联：

$$X\cdot + \cdot X \longrightarrow X{-}X$$
$$R\cdot + \cdot R \longrightarrow X{-}X$$
$$R\cdot + \cdot X \longrightarrow R{-}X$$

歧化：

$$RCH_2CH_2\cdot + H{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}HCH_2\cdot \longrightarrow RCH_2CH_3 + RCH{=}CH_2$$

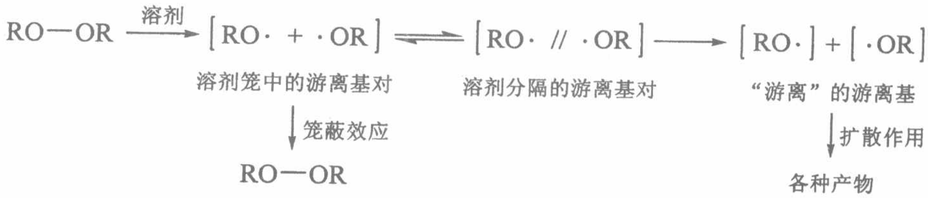
链的终止也可以通过载链体与溶剂分子或添加剂——所谓抑制剂的反应而造成。抑制剂可以是游离基本身，它与载链体结合；也可以是与载链体反应而生成新游离基的物质（如氧分子），它具有两个未成对的电子·O —O·，具有双游离基的性质，尽管不很活泼，但它能与反应体系中高活性的游离基中间体化合，把它们转变成活性低得多的过氧化游离基，后者不能使反应链继续下去。

具有反应活性的载链体是在链的引发反应中形成的。例如氯分子的光解产生两个氯原子，它们即是游离基氯化反应中的载链体。反应链也常由于加入引发剂而开始。所谓引发剂，是那些只需吸收很少的能量就能均裂为游离基的化合物（过氧化物、偶氮化合物等），这样产生的游离基在此后的反应中就成了载链体，例如：

$$(CH_3)_3CO{-}OC(CH_3)_3 \longrightarrow 2(CH_3)_3CO\cdot$$
$$(CH_3)_3CO\cdot + R{-}H \longrightarrow (CH_3)_3C{-}H + R\cdot$$

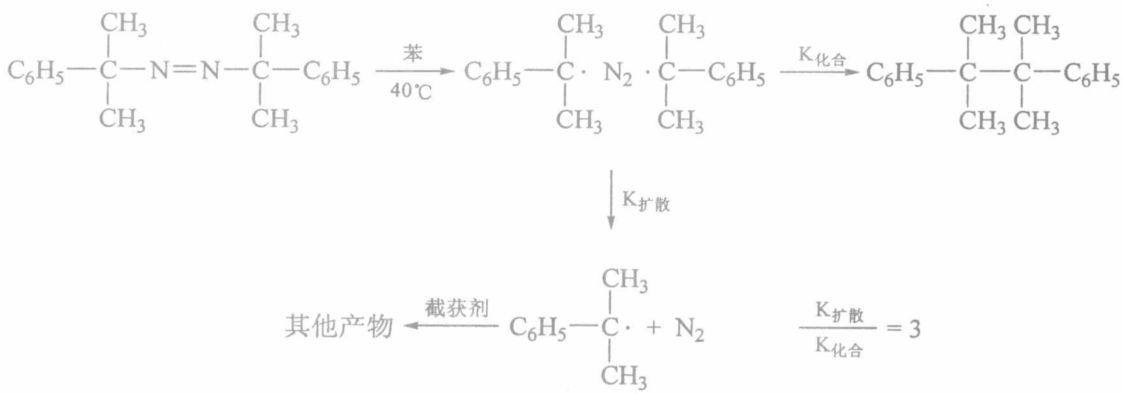
2.3.3 笼蔽效应

引发剂在溶剂中通过均裂键生成的游离基，通常是以紧密靠近的游离基对暂存于溶剂“笼”中的，它们彼此分离扩散较慢，因此可以在溶剂笼中再化合，也可以逃出溶剂笼外而“游离”扩散。游离基对的再化合是在溶剂笼中进行的（如偶联、歧化等），游离基的扩散反应是在溶剂笼外进行的，它们是两个互相竞争的反应。我们把在溶剂笼中进行的游离基反应现象称为笼蔽效应。

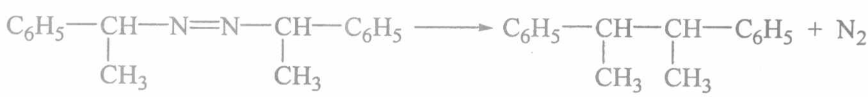


笼蔽效应反映了在笼蔽反应中直接反应的游离基对占所产生的总游离基的份数。因此，游离基引发剂作为“游离”游离基来源的效率取决于笼蔽效应的大小。例如，偶氮二异丙苯

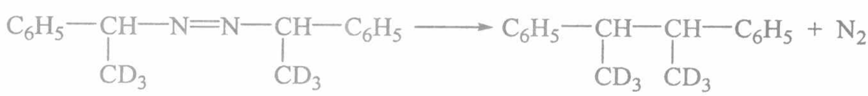
在苯中于40 ℃下的分解反应已证明有27% 的笼蔽效应，这个结果说明由笼中逸出游离基对的扩散比再化合快 3 倍：



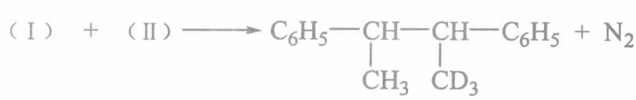
如果将等物质的量的下列偶氮化合物(Ⅰ) 和(Ⅱ) 的混合物进行热分解反应，产物似乎应为对称的衍生物(Ⅲ) 和(Ⅳ) 与不对称的氘化烃(Ⅴ)，其比率应为(Ⅲ)∶(Ⅳ)∶(Ⅴ)=25∶25∶50。但实验结果表明，不对称的产物(Ⅴ) 少于50%，对称的产物(Ⅲ) 和(Ⅶ) 则比25% 多。从观察的总量已了解到，游离基对在扩散到溶剂笼外之前，已有 29.1% 再化合了。



(Ⅰ)　　　　　　　　(Ⅲ)



(Ⅱ)　　　　　　　　(Ⅳ)



(Ⅴ)

上式中(Ⅲ) 和(Ⅳ) 为笼蔽反应产物，(Ⅴ) 为非笼蔽反应产物即游离基扩散反应产物，由此证明笼蔽效应反应速率比非笼蔽反应快。

笼蔽效应的大小与反应时的温度和溶剂的黏度等因素有关。当溶剂的黏度增大时，游离基对逃出溶剂笼较难，致使笼蔽效应增大；但温度高时溶剂的度降低，使游离基对的扩散作用增大，即笼蔽效应降低。

2.3.4 游离基取代反应的活性和选择性

按照 Hess（海斯）热定律，反应热 ΔH 可由断裂键的离解能与反应中新生键的离解能之差求得，因此键的离解能可被简单用来分析游离基反应中的能量关系。例如，对于乙烷氯化的第一个链增长反应：

$$Cl\cdot + H—CH_2CH_3 \longrightarrow HCl + CH_3CH_2\cdot$$

$$\Delta H = D_{(CH_3CH_2—H)} - D_{(H—Cl)}$$

$$= 410 - 431 = -21kJ \cdot mol^{-1}$$

可见氯原子能够进攻乙烷中稳定的 C —H 键，因为这种进攻所产生的 H —Cl 键更加稳定（反应是放热的），同时也因为乙烷氯化中第二个链增长反应，即

$$CH_3CH_2\cdot + Cl—Cl \longrightarrow CH_3CH_2—Cl + Cl\cdot$$

$$\Delta H = D_{(Cl—Cl)} - D_{(CH_3CH_2—Cl)}$$

$$= 243 - 325 = -88kJ \cdot mol^{-1}$$

也是放热的，氯分子只要消耗较低的能量便能产生氯原子，反应一旦由氯原子引发，整个反应便以链式进行下去。

碘原子不能与乙烷反应，虽然使碘分子断裂所需的能量比断裂氯分子所需要的少（见表2-23），然而在形成H —I 键时所放出的能量只有297kJ·mol^{-1}，即碘原子与乙烷的反应是吸热的：

$$I\cdot + H—CH_2CH_3 \longrightarrow HI + CH_3CH_2\cdot$$

$$\Delta H = D_{(CH_3CH_2—H)} - D_{(H—I)}$$

$$= 410 - 297 = +113kJ \cdot mol^{-1}$$

因此，碘对于游离基反应相反地具有抑制作用，因为它虽然能够吸收游离基，但不能将这种性质再次传递给基质：

$$R\cdot + I—I \longrightarrow R—I + I\cdot$$

$$I\cdot + H—R \not\longrightarrow H—I + R\cdot$$

对一定的基质而言，形成新键时所得到的能量越多，也就是这个新键的离解能越大，游离基的反应活性也越大。

反应活性通常是相对于一个标准化合物来表达的。为了确定各种游离基的反应活性，是将它们以同一种反应基质（如甲苯）进行处理，并将所得比反应速率对同一个游离基加以比较。通过实验，已发现了如下次序：

$$F\cdot > Cl\cdot > CH_3O\cdot > CF_3\cdot > CH_3\cdot > Br\cdot$$

在卤素中，氟的活泼性最大，氯次之，溴再次之，这是与其卤化氢的键离解能的次序一致的。

如果将某一定的游离基与各种 C —H 键进行反应，其离解能越低的，则在反应时放出的热量就越厉害，它的反应活性也就越大。因此，叔 C —H 键的反应活性要比仲 C —H 键、伯 C —H 键的大，而烯丙基型的 C —H 键（例如丙烯和甲苯中就有这样的键）特别容易受到进攻，从表2-24 中也可以理解这一点。

表 2-24 在正丁烷和异丁烷中的 C—H 键对于卤原子的相对反应活性（气相，27 ℃）

游离基	伯 C—H 键	仲 C—H 键	叔 C—H 键
F·	1	1.2	1.4
Cl·	1	3.9	5.1
Br·①	1	32	1600

①于 127 ℃测定

从表2-24 可以看出，三个卤素游离基在任何情况下都是叔 C—H 键反应活性最高，仲 C—H 键次之，伯 C—H 键最难被进攻（只有横行数值才能相互比较）。例如：

$$CH_3CH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{光} \underset{(43\%)}{CH_3CH_2CH_2Cl} + \underset{(57\%)}{CH_3CHClCH_3}$$

$$\frac{2^\circ H的活性}{1^\circ H的活性} = \frac{2^\circ H的产率/2^\circ H的总数}{1^\circ H的产率/1^\circ H的总数} = \frac{57/2}{43/6} = \frac{4}{1}$$

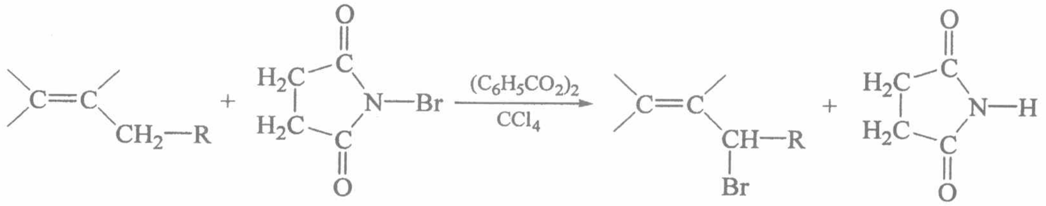
$$\underset{\displaystyle CH_3}{CH_3\overset{}{C}HCH_3} + Cl_2 \xrightarrow{光} \underset{(64\%)}{CH_3CH(CH_3)CH_2Cl} + \underset{(36\%)}{CH_3CCl(CH_3)CH_3}$$

$$\frac{3^\circ H的活性}{1^\circ H的活性} = \frac{3^\circ H的产率/3^\circ H的总数}{1^\circ H的产率/1^\circ H的总数} = \frac{36/1}{64/9} = \frac{5}{1}$$

不同类型的氢原子被游离基抽取的难易次序与不同 C—H 键的离解能变化及生成的烷基游离基的稳定性次序是一致的。

从表2-24 还可以看出，游离基的反应活性次序与它们的选择性次序正好相反，即反应活性大的游离基具有较小的选择性，而反应活性小的游离基则具有较大的选择性。例如氟原子是比较活泼的游离基，它对于所夺取的氢原子的类型是不加选择的（反应强烈放热），溴原子是比较不活泼的游离基，却具有较好的选择性（反应是吸热的）。加之伯、仲、叔 C—H 键的反应活性差别影响较小，所以烃的氟化比氯和溴快得多，伯、仲、叔 C—H 键的反应速率之差没有在氯化和溴化中那样显著。

N-溴代丁二酰亚胺是常用的溴化剂，并且具有烯丙基位或苄基位取代选择性。例如：

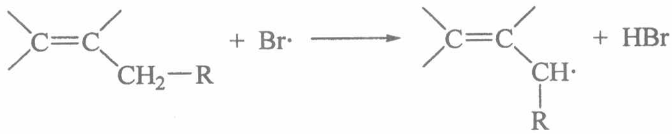


这是一种游离基取代反应。在该反应中，溴化剂是从N-溴代丁二酰亚胺生成的低浓度的分子溴，其来源是 NBS 和下面的步骤②中放出的 HBr 之间的快速离子反应：

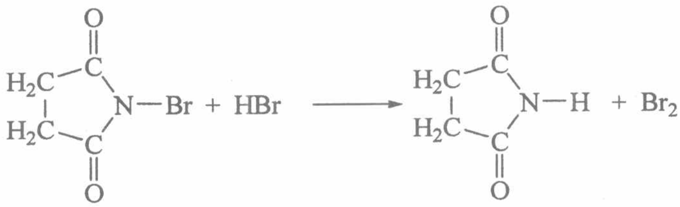
①



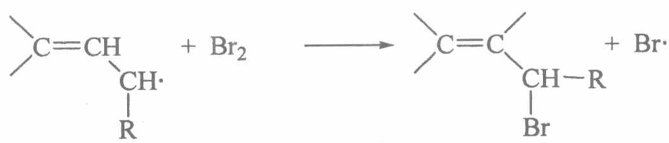
②



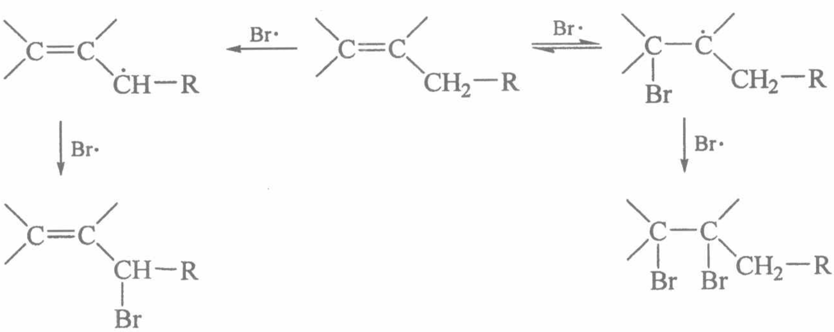
③



④



在上例中，选择性地夺取烯丙基氢的反应优先于发生在双键上的加成反应，这是由于溴的浓度极低的缘故。在这种情况下，可逆的加成反应和不可逆的夺取氢的反应不能有效地相竞争：



思 考 题

1. 在0.1mol/LNaOH的乙醇-水溶液中于55 ℃时，CH_3Br、C_2H_5Br 和 $(CH_3)_3CBr$ 的比速率常数分别是0.0214mol/(L·s)，0.0017mol/(L·s) 和0.010mol/(L·s)。在相同条件下 $(CH_3)_2CHBr$ 的速率公式：

$$速率 = 4.7\times10^{-5}[RBr][HO^-] + 0.24\times10^{-5}[RBr]$$

(1) 假设开始时 $[CH_3Br]=[C_2H_5Br]=[(CH_3)_2CHBr]=[(CH_3)_3CBr]$，计算在这些条件下这四种化合物的反应的

相对速率。

(2) 当$[OH^-]$为：①0.001mol、②0.01mol、③0.1mol、④1.0mol、⑤5.0mol 时，计算$(CH_3)_2CHCH_2Br$ 按S_N2 机理反应的百分数。

2. 氯乙醇同^-OH 反应对 $[ClCH_2CH_2OH]$ 来说，是零极、一级还是二级？

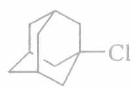
3. 解释下列现象：

(1) 碘乙烷用 KCN 的醇溶液处理时可得到两种异构体的混合物；

(2) 新戊基卤在亲核取代反应中其速率极其缓慢；

(3) $CH_3OCHBrCH_3$与水反应速率很快；

(4) 在 25 ℃的 80% 乙醇水溶液中，1-氯金刚烷 I 比叔丁基氯 II 的反应速率约慢 1000 倍；



$(CH_3)_3CCl$

I　　　　II

(5) 溴甲烷和溴乙烷在含水乙醇溶液中进行碱性水解时，若增加水的含量，则反应速率明显下降，而叔丁基氯在乙醇溶液中进行水解时，若增加水的含量，则反应速率明显上升；

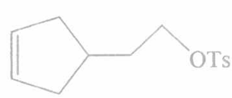
(6) 在典型的 S_N2 反应里，与乙基基质相比，烯丙基和苄基基质的相对活性分别是 40 和 120；

(7) 3-氯-1-丁烯与乙醇钠在乙醇中的反应速率取决于[RCl] 和$[C_2H_5O^-]$，产物是3-乙氧基-1-丁烯；而3-氯-1-丁烯单与乙醇反应时，不仅产生3-乙氧基-1-丁烯，还产生1-乙氧基-2-丁烯；

(8) 当旋光性的2-碘辛烷置于含有$Na^{131}I$（放射性的碘化物）的丙酮溶液中，观察到此卤代物失去旋光性，它的普通碘与放射性的碘进行交换。每一反应的速率取决于 [RI] 和$[I^-]$，但是外消旋化作用正巧比同位素交换快一倍。1935 年E.D.Hughes 报道了这个实验，认为它确立了S_N2 反应的立体化学：即进行取代反应时每个分子都有构型的转化。

(9)Winstein 和Trifan 发现，旋光性的对溴苯磺酸-外向-2-降冰片酯在乙酸中溶剂分解反应中，只产生两种外向乙酸酯的外消旋混合物，并且比它的内向异构体大约快 350 倍。

4. 下面化合物中的双键起邻近基团的作用。试写出溶剂分解的产物：



5. 仲卤代烷进行水解时，既可按S_N1 机理进行，又可按S_N2 机理进行。若使反应按S_N1 机理进行，可采取什么措施？

6. 就下列各点比较卤代烷与氢氧化钠在乙醇的水溶液中反应的两种反应机理：

(1) 立体化学；　(2) 动力学级数；　(3) 重排的发生；　(4)CH_3X、C_2H_5X、$(CH_3)_2CHX$、$(CH_3)_3CX$ 的相对速率；　(5) RCl、RBr、RI 的相对速率；　(6) 升高温度对反应速率的影响；　(7) [RX] 加倍对反应速率的影响；　(8) $[OH^-]$ 加倍对反应速率的影响；　(9) 增加溶剂的水含量对反应速率的影响；　(10) 增加溶剂的醇含量对反应速率的影响。

7. 下列各题中哪一个化合物反应速率较快？

(1) $(CH_3)_3CCl$ 或$CH_3(CH_2)_3Cl$ 与 NaI 在丙酮中反应；

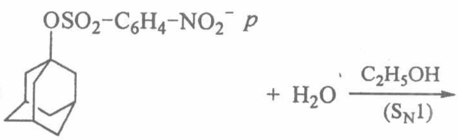
(2) $(CH_3)_3CCl$ 或 $CH_3(CH_2)_3Cl$ 与 H_2O 反应；

(3) CH_3CH_2Cl 或 $(CH_3CH_2)_2CHCl$ 与 $AgNO_3$ 在 C_2H_5OH 中反应；

(4) $CH_3CH_2CH_2Br$ 或 $CH_3CH_2CH_2Cl$ 与 NaI 在丙酮中反应。

8. 写出下列反应的机理及其产物：

(1) $n\text{-}C_6H_{13}-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-Br + NaOH \xrightarrow[(S_N2)]{60\%C_2H_5OH\text{-}H_2O}$

(2) 

(3) $Ph_2CH-\overset{+}{N}(CH_3)_3 + NaOH \xrightarrow{CH_3COCH_3}$

(4) $(CH_3)_3CCH_2OH + HBr \xrightarrow[(S_N1)]{}$

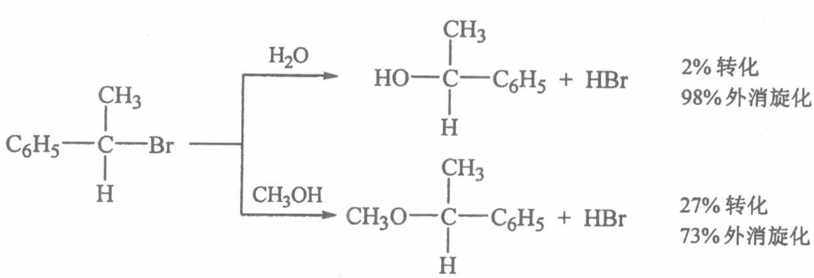
(5) $Ph\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-\overset{+}{S}(CH_3)_2 + NaI \xrightarrow[(S_N2)]{溶剂}$

9. 用反应机理解释下列事实：

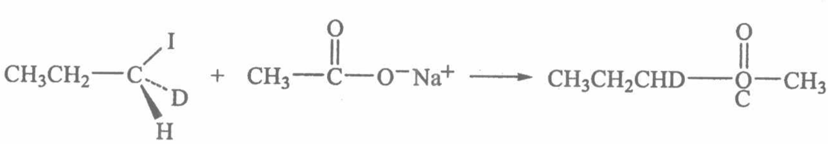
芥子气 $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2Cl$ 在NaOH 水溶液中水解时，水解速率与OH^-的浓度无关，但随着Cl^-的浓度增大而减慢。

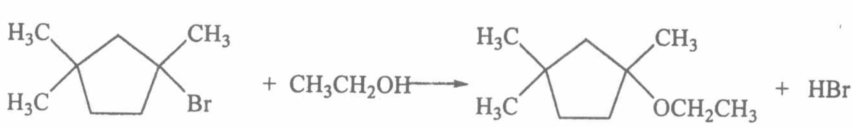
10. 溴甲烷、溴乙烷、异丙基溴和叔丁基溴在80%H_2O 和 20%C_2H_5OH 中于25 ℃时生成醇的相对速率为2140∶171∶4.99∶1010。试说明异丙基溴为什么具有最小的数值？

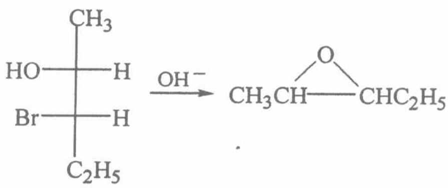
11. 解释下列立体化学现象：



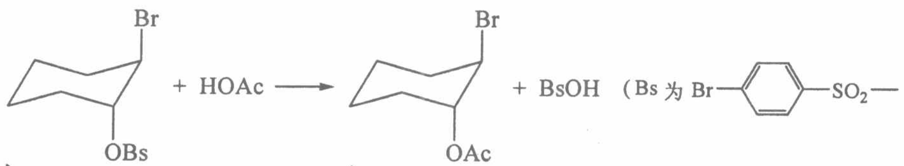
12. 写出下列反应的机理及产物的构型：

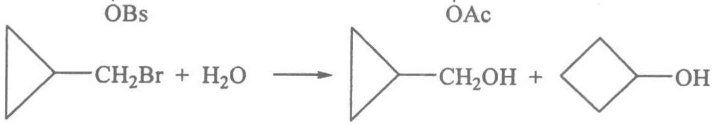
(1) 

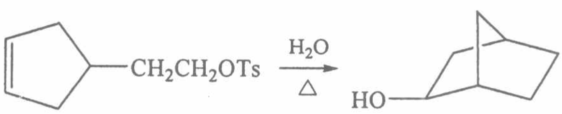
(2) 

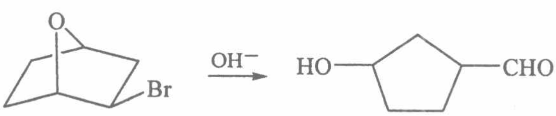
(3) 

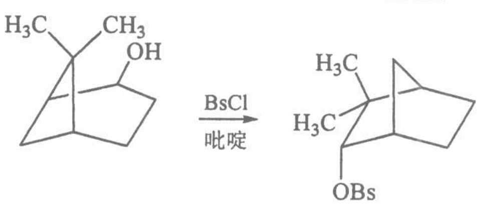
13. 试提出下列反应的机理：

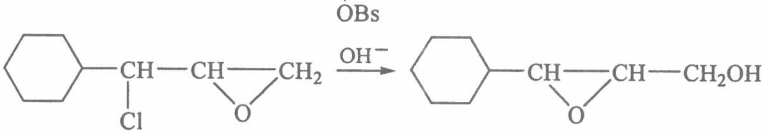
(1) 

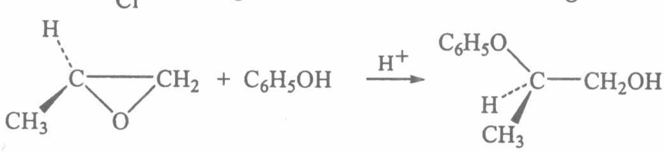
(2) 

(3) 

(4) 

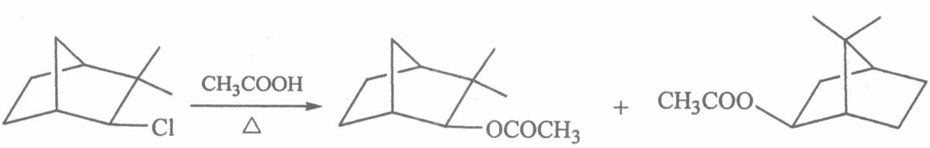
(5) 

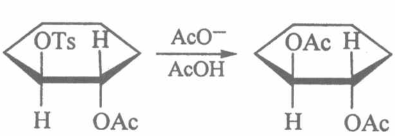
(6) 

(7) 

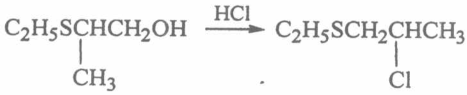
14. 为下列实验事实提出合理分步的反应机理：

(1) 苄基氯、3-甲氧基苄基氯和4-甲氧基苄基氯在含水丙酮中的水解反应相对速率是 1∶0.67∶10^4。

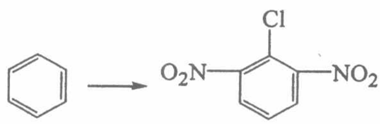
(2) 

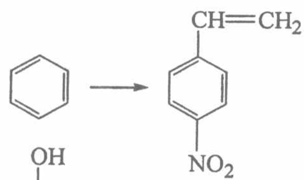
(3) 

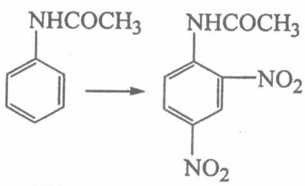
(4) 顺-2-溴环己醇和反-2-溴环己醇用 HBr 水溶液处理都转变成相同的产物。

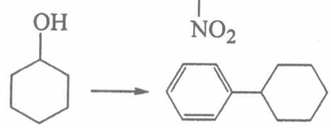
(5) 

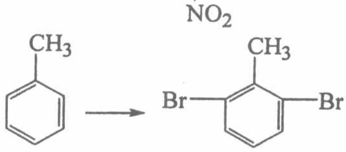
15. 完成下列转变：

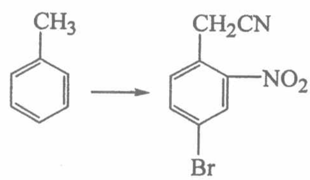
(1) 

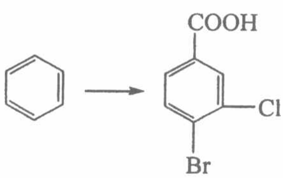
(2) 

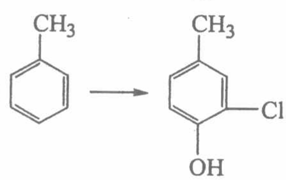
(3) 

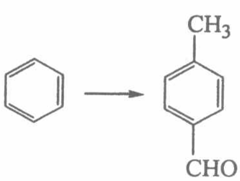
(4) 

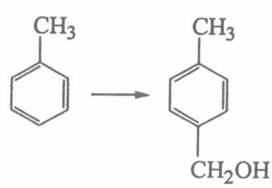
(5) 

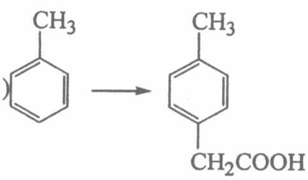
(6) 

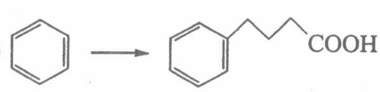
(7) 

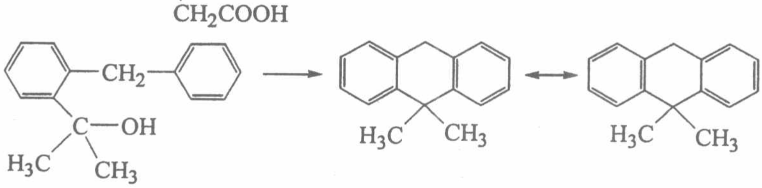
(8) 

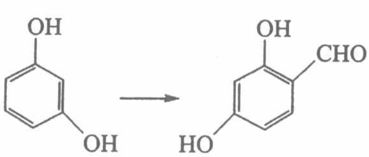
(9) 

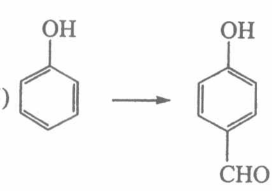
(10) 

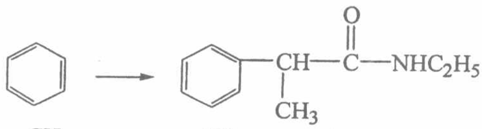
(11) 

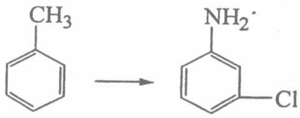
(12) 

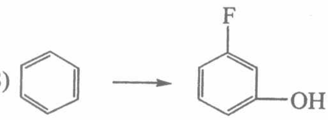
(13) 

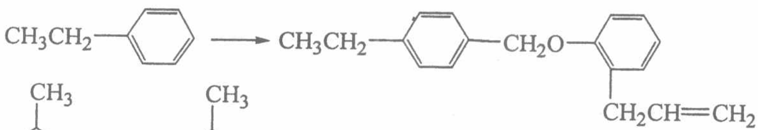
(14) 

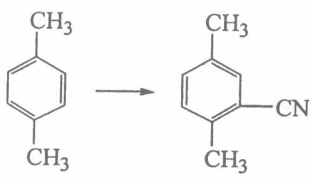
(15) 

(16) 

(17) 

(18) 

(19) 

(20) 

16. 解释下列事实：

(1) 环戊二烯比环庚三烯具有较强的酸性；

(2) 苯乙烯中的乙烯基是邻对位定位基；

(3) 甲苯在下列反应中所得间位取代物的比例：Br_2(在CH_3COOH中)，0.5%；HNO_3(在CH_3COOH 中)，3.5%；CH_3CH_2Br(在$GaBr_3$存在下)，21%。

(4) 化合物$C_6H_5N^+(CH_3)_3$、$C_6H_5CH_2N^+(CH_3)_3$和 $C_6H_5CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$硝化时的间位产物的百分率分别是：100%，88%，19%；

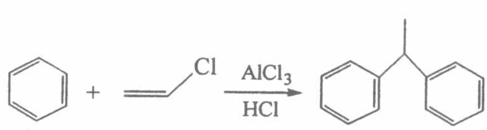
(5) 在游离基卤代反应中，对二甲苯比甲苯更活泼；

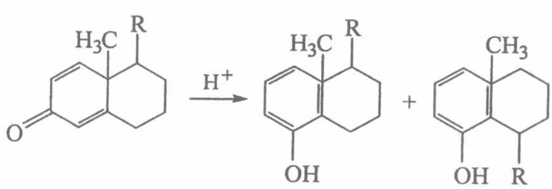
(6) 用醋酸铊（或 Lewis 酸）催化的烷基苯溴代反应只生成对位异构体（立体专一性）；

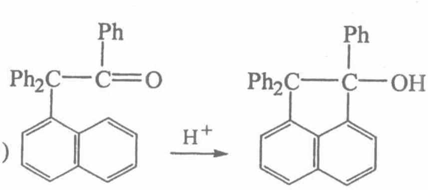
(7) 苯基具有$-I$效应，但联苯在亲电取代反应中比苯活泼，并主要得到邻、对位异构体；

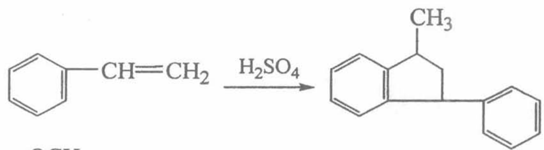
(8) 苯胺在三氯化铝存在下不能发生烷基化反应。

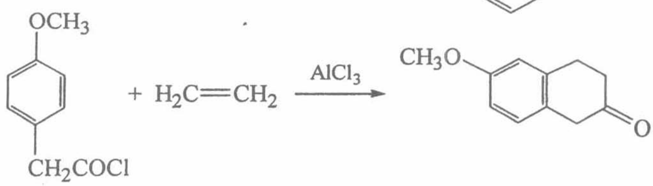
17. 试为下列反应提出合理的机理：

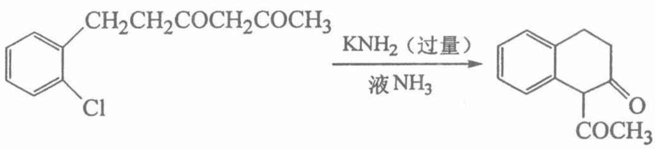
(1) 

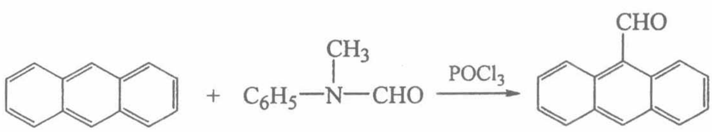
(2) 

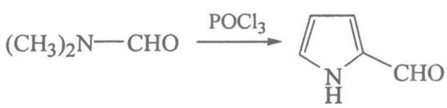
(3) 

(4) 

(5) 

(6) 

(7) 

(8) 

18. (1) 重氮盐与芳香族伯胺或仲胺的偶联，由于有生成一个异构的偶氮化合物的副反应而变得复杂化。试根据芳香族仲胺和亚硝酸的反应，对这个副产物提出一个可能的结构。

(2) 在用无机酸处理时，这个副产物再生出原来的反应物，它们又结合成为偶氮化合物。你认为酸在这个再生过程中起什么作用？

19. 简述芳香亲核取代反应机理和脂肪族的 S_N2 机理在反应间的主要差别。

20. 你认为在乙烷中哪一种键能够被 250nm 波长范围的紫外线所均裂？

21. 试说明叔丁基游离基为什么比乙基游离基有较高的稳定性以及甲基游离基的稳定性较乙基游离基要小得多？

22. 在溴与 1-辛烯的游离基取代反应中，除得到一个烯丙基氢被取代产物外，还会有什么产物生成？

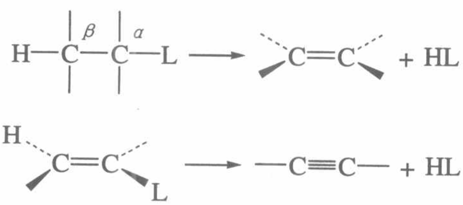
23. 羧酸的 α-氢原子常常被一个足够活泼的游离基所抽取。试写出反应方程式并说明从醋酸衍生的游离基同乙烯反应的产物。你认为是醋酸还是异丁酸较易参加此反应？

第 3 章　消除反应

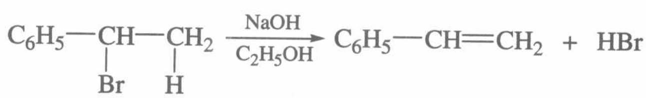
消除反应（elimination reaction）通常是指从一个有机化合物分子中脱去两个原子或基团而生成不饱和化合物或环状化合物的反应，亦称消去反应。根据被脱去的两个原子或基团的相对位置不同，消除反应可分为下列三种类型：

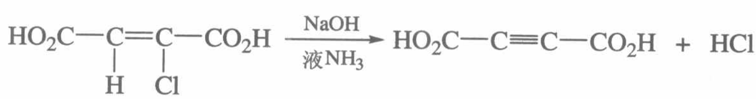
（1）β-消除反应（β-elimination reaction）

在一个反应基质分子中相邻的两个碳原子上各脱去一个原子或基团导致生成一个重键的反应，称为β-消除反应。一般其中的一个为α-碳原子上的亲核体（带有未共享电子对的），称为离去基团，另一个则为β-碳原子上的质子，因此β-消除反应又称α,β-消除反应，或称 1,2-消除反应。

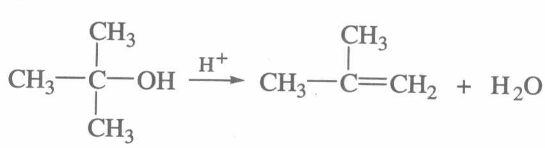


例如碱引发的卤代烃消除卤化氢：

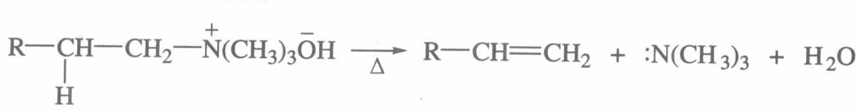




酸催化的醇类脱水反应：



季铵碱类的 Hofmann 降解反应：



碱催化的磺酸酯类脱磺酸的反应：

$$Ph_2CHCH_2OSO_2C_6H_5\text{-}CH_3 \xrightarrow{CH_3ONa} Ph_2C{=}CH_2 + CH_3\text{-}C_6H_4SO_2OH$$

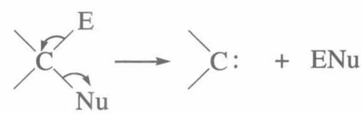
两个相邻原子之一不是碳原子的反应基质的消除反应，亦属于β-消除反应范畴。例如：

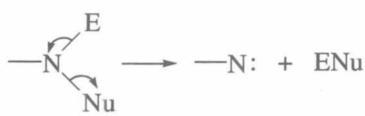
$$R—CH_2—O—NO_2 \xrightarrow[-HNO_2]{OH^-} R—CH═O$$

$$R—CH═N—OH \xrightarrow[-H_2O]{Ac_2O} R—C≡N$$

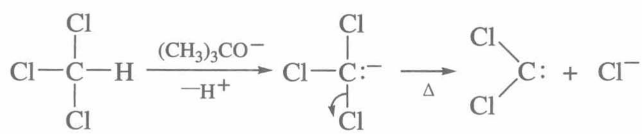
（2） α-消除反应（ α-elimination reaction）

在一个反应基质分子中的同一个原子（即 α-原子）上脱去两个原子或基团（一般为质子和带电子对的原子或基团）生成缺电子的反应活性中间体碳烯（又称卡宾，carbene）或氮烯（nitrenes）的反应，称为 α-消除反应，亦称1,1-消除反应。

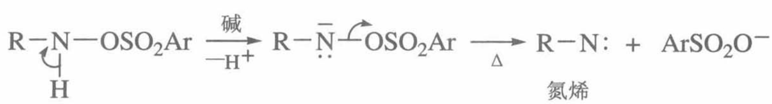




例如：

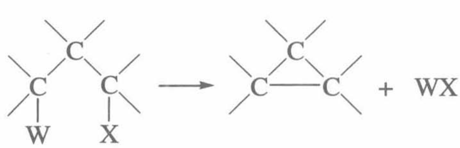


二氯碳烯

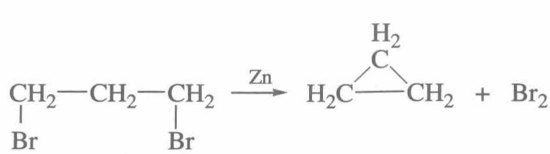


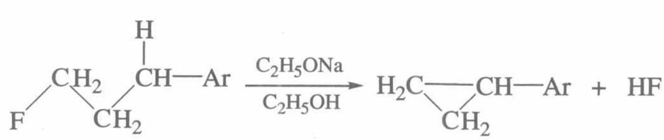
（3） γ-消除反应（ γ-elimination reaction)

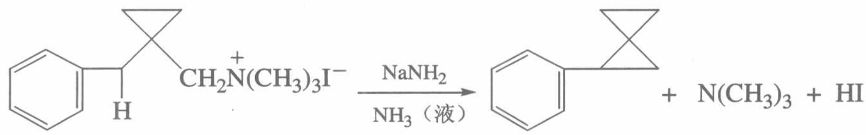
从一个反应基质的 α-位和 γ-位脱去两个原子或基团生成环状化合物的反应，称为 γ-消除反应，亦称1,3-消除反应。

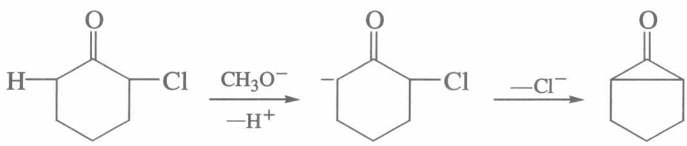


例如：







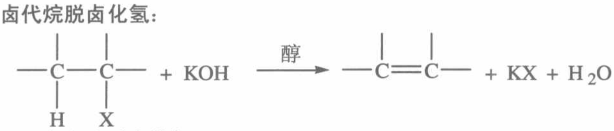
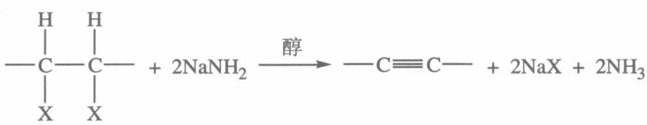
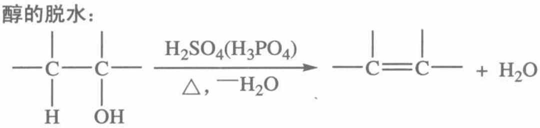
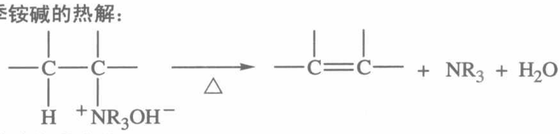


此类反应通常按照 E1cB 历程进行。

在以上各种类型的消除反应中，β-消除反应是最常见的和最重要的，所以本章主要讨论β-消除反应。

3.1 离子型β-消除反应

表3-1　重要的离子型β-消除反应

反　应	特　点
卤代烷脱卤化氢： 	具有选择性（Saytzeff 规则）；反式消除
邻二卤代烷脱卤化氢： 	需用强碱；可能有二烯烃副产物生成
醇的脱水： 	酸催化，具有选择性（Saytzeff 规则）
季铵碱的热解： 	具有选择性（Hofmann 规则）
磺酸酯脱磺酸： 	具有选择性（Hofmann 规则）

在上一章里，我们论述了反应基质 RL 上的亲核取代反应，其中常提到烯烃作为副产物而生成。例如：

$$R—CH_2CH_2X + OH^- \xrightarrow{\text{取代}} R—CH_2CH_2OH + X^-$$
$$R—CH_2CH_2X + OH^- \xrightarrow{\text{消除}} R—CH=CH_2 + H_2O + X^-$$

$$R—CH_2CH_2OH + HX \xrightarrow{\text{取代}} R—CH_2CH_2X + H_2O$$
$$R—CH_2CH_2OH + HX \xrightarrow{\text{消除}} R—CH=CH_2 + H_2O + X^-$$

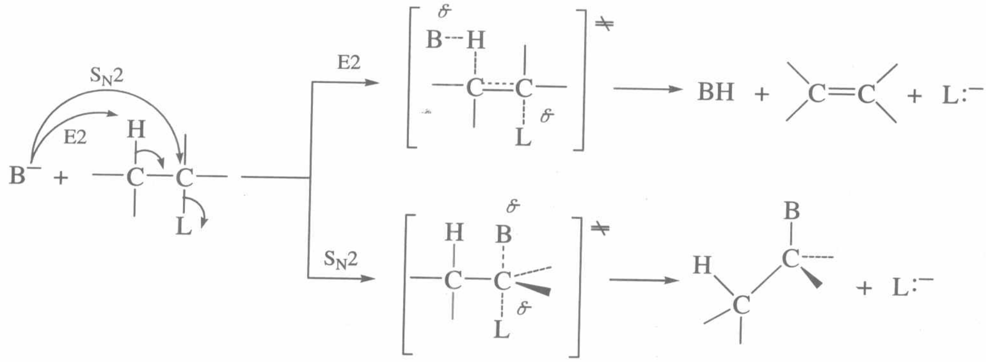
$$R—CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{O}H \xrightarrow{\text{取代}} R—CH_2CH_2OH + :N(CH_3)_3$$
$$R—CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{O}H \xrightarrow{\text{消除}} R—CH=CH_2 + H_2O + :N(CH_3)_3$$

很明显，消除反应的历程与亲核取代反应的关系十分密切。在这两种情况下，都有基质RL与亲核试剂Nu^-的反应，但在亲核取代反应中，离去基L 从基质分子内被排除出去，于是Nu^-键连在 α-碳原子上。而在消除反应中，离去基L 同样也是从基质分子内被排除出去，但Nu^-却是从基质中的 β-碳原子上截去一个质子，于是产生烯烃。因此，β-消除反应也可具有三种不同的反应历程：①H —C 键和C —L 键同时断裂的一步过程（通过一个过渡状态），称为双分子消除反应（E2）；②H —C 键和C —L 键作为两个步骤，并且C —L 键先断裂的分步过程（涉及一个碳正离子中间体），称为单分子消除反应（E1）；③H —C 键先断裂的两步过程（涉及一个碳负离子中间体）的单分子共轭碱消除反应（E1cB）。由上述三种历程进行反应的例子都是已知的，但 E1cB 非常少见。

3.1.1 双分子消除反应（bimolecular elimination reaction）

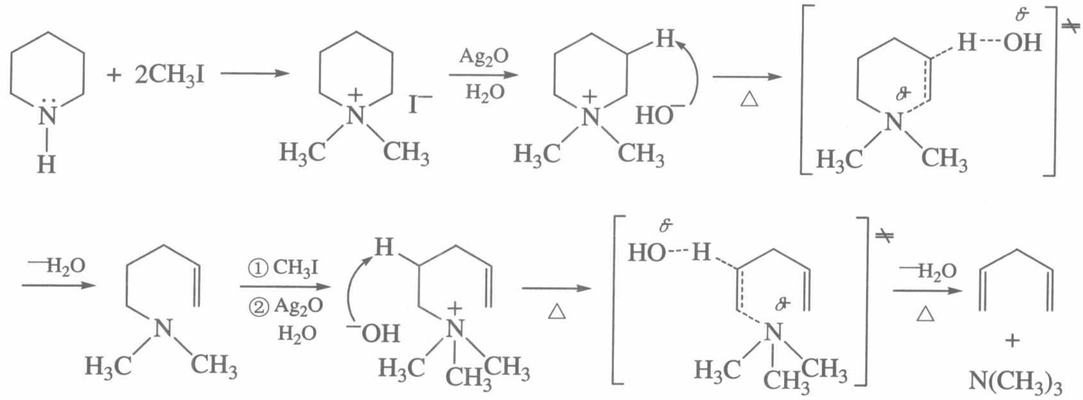
（1）双分子消除反应历程 (mechanism of bimolecular elimination reaction）

在 β-消除反应中，碱性试剂B^- 从基质夺取一个 β-H，基质中的离去基团L 带着一对成键电子从 α-碳原子上离去，同时在 α-碳原子和 β-碳原子之间形成一个 π键。在这类反应中，质子的脱去和C —L 键的异裂协同发生，经过一个过渡状态完成，基质和碱（试剂）两者共存于反应速率控制步骤中，这种反应称为双分子消除（消去）反应,其历程称为双分子消除(消去) 反应历程，通常用E2 表示（E 代表消除，2 代表双分子）。由于B^-经常是一个碱和一个亲核体，所以双分子消除反应常伴随一步协同的双分子亲核取代反应发生：



过渡状态

其中L = X （C1、Br、I，如卤代烷脱卤化氢）、OH（如酸催化的醇脱水）、OCOR（如后面将讨论的羧酸酯的热解）、R_3N^+、R_2S^+（如铵、锍氢氧化物的Hofmann 消除反应）、OSO_2Ar（如磺酸酯脱磺酸的反应）等。B^- = NR_3、$C_6H_5O^-$、HO^-、RO^-、H_2N^-、I^-、CN^-等。例如：



$$CH_3CH_2\overset{+}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{OH^-} \left[\overset{\delta}{HO}\cdots H\cdots CH_2\overset{\cdots}{=}CH_2\cdots\overset{\delta}{S}(CH_3)_2\right]^{\neq} \longrightarrow H_2O + H_2C{=}CH_2 + S(CH_3)_2$$

（2）双分子消除反应特征

动力学研究表明，溴乙烷在乙醇中与乙醇钠反应，其主要产物为乙醚，同时检出少量的乙烯：

$$CH_3CH_2Br + 2C_2H_5O^- \xrightarrow[55℃]{} C_2H_5OH + \underset{(1\%)}{CH_2{=}CH_2} + \underset{(99\%)}{C_2H_5OC_2H_5} + Br^-$$

并且发现乙烯的形成速率与基质和碱浓度的乘积成正比（碱参与了过渡状态的形成），这说明消除HBr 的反应速率取决于基质和碱两者的浓度，因此上述消除HBr 反应遵循动力学二级反应（E2），其速率定律为：

$$速率 = k[RL][B^-] = \frac{-d[RL]}{dt} = \frac{-d[B^-]}{dt}$$

E2 反应与S_N2 反应类似，反应速率与碱的浓度都有关，碱浓度增加，E2 和S_N2 反应的速率均加快。所不同的是，在S_N2 反应中碱对 α-碳原子的亲和力（亲核性）起主要作用；而在E2 反应中，碱对 β-氢原子的亲和力（碱度）控制着消除过程中的速率。因而，当基质的 α-碳原子上烷基增多时（即增加了碱进攻 β-氢原子的概率），有利于E2 反应的进行，例如使用2-溴丙烷在乙醇中与乙醇钠反应，其消除产物丙烯的生成量急剧增至80%（甲基的位阻效应和碱移去 β-质子减缓了S_N2 的竞争）：

$$\underset{\displaystyle\overset{|}{Br}}{CH_3CHCH_3} + 2C_2H_5O^- \xrightarrow[55℃]{} C_2H_5OH + \underset{(80\%)}{CH_3C{=}CH_2} + \underset{(20\%)}{C_2H_5OCH(CH_3)_2} + Br^-$$

因此，卤代烷（或醇等）的 E2 反应活性与 S_N2 反应中的正好相反：伯卤代烷 < 仲卤代烷 < 叔卤代烷。

（3）双分子消除反应中的立体选择性——反式共平面消除

在 E2 反应（例如卤代烷、锍盐的碱诱导消除反应和 Hofmann 消除反应）的过渡状态中，C—L 键和 C_β—H 键破裂的同时，C_α和 C_β的构型也发生变化，即由原来的sp^3构型逐渐变为sp^2构型。从电子观点和成键原则来看，只有C—L 键和C_β—H 键处于同一平面上，当H^+和L^-逐渐离开时，在C_α和 C_β上逐渐发展的p轨道才能相互平行而获得最大程度的重叠以生成 π键，如图3-1 和图3-2 所示。

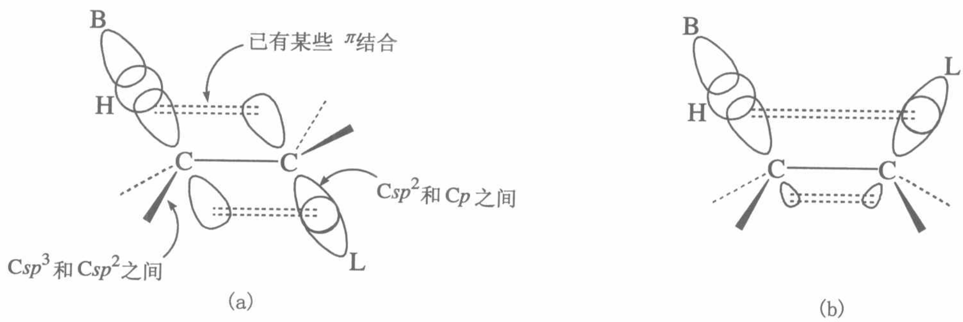


图3-1　E2反应的过渡状态轨道图
(a) 反式共平面构象；(b) 顺式共平面构象

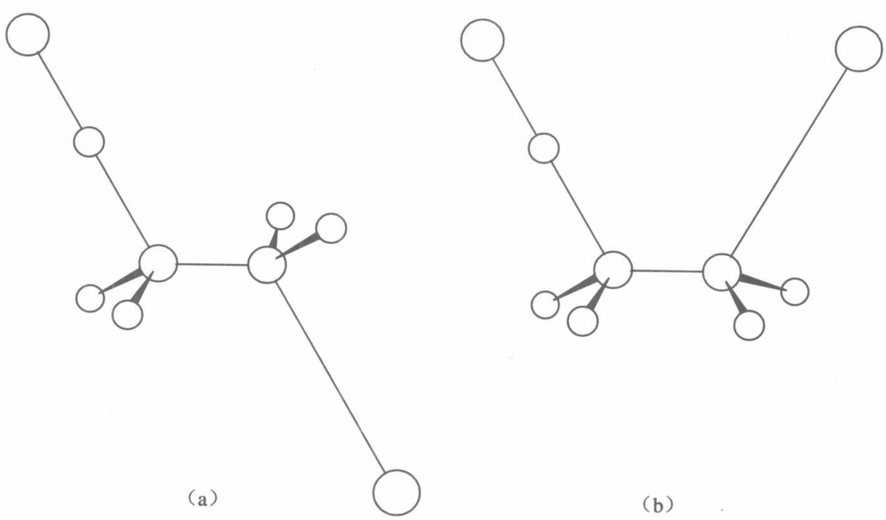
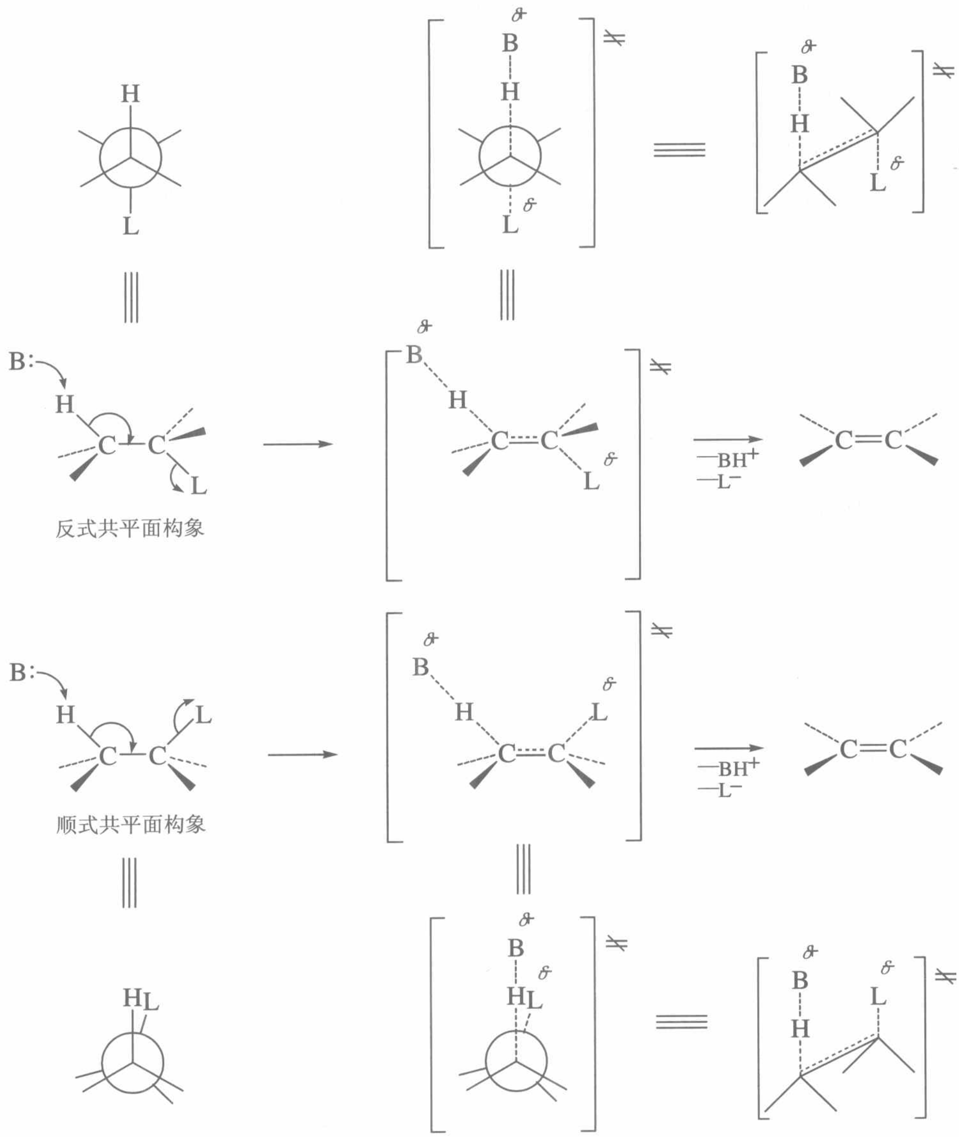


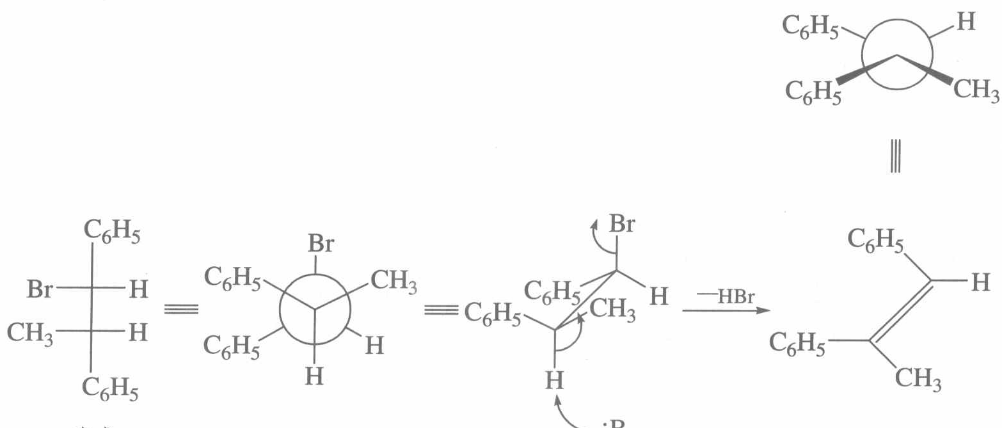
图3-2　E2反应的过渡状态立体形象示意图
（a）反式消除；（b）顺式消除

因此，对开链化合物（构象易变体系）而言，消除反应需要发生在两个极限构象中的一个——反式共平面构象或顺式共平面构象：

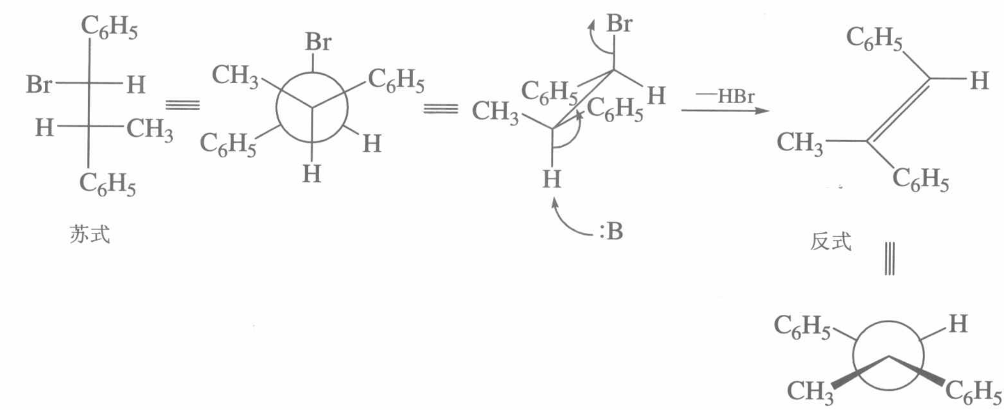


实验结果表明，β-H 原子和离去基团 L 反式共平面消除占绝对优势。这是因为：① 碱 B^- 裂去H^+后在C_β上产生的电子对可从带着一对电子离去的 L 的反面流向C_α而代替离去基（见图3-1），这样进入的电子和离去的电子距离最远，电子间排斥作用最小，这一后侧进攻在能量上较为有利；②消除反应发生于对位交叉式构象，离去基与碱彼此相距最远，相互排斥作用降到最低。因此，反式共平面消除较顺式共平面消除更为有利，而顺式共平面消除则不能顺利进行。

实验表明，如果上面基质中的C_α和C_β都是手性的（如1-溴-1,2-二苯基丙烷），从两个非对映立体异构体的消除反应将导致不同的产物，即从赤式异构体生成顺式烯烃，从苏式异构体生成反式烯烃：

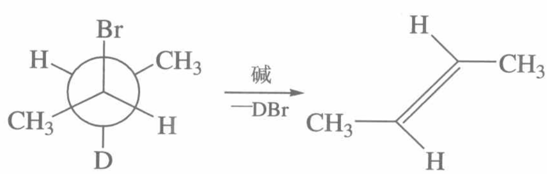


赤式　　顺式

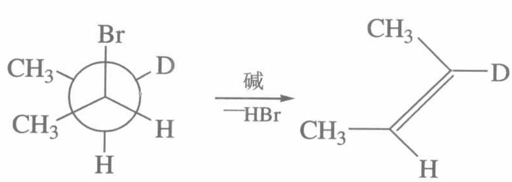


苏式　　反式

这说明按E2 历程进行的消除反应具有反式消除的立体选择性，即从每个非对映立体异构体只分别得到顺和反式烯烃。再如，赤式氘化2-溴丁烷$CH_3CHBrCHDCH_3$的消除反应基本上是100% 反式消除：

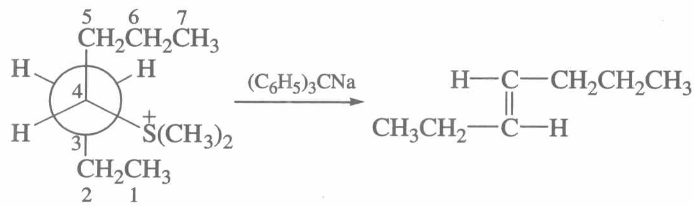


反-2-丁烯

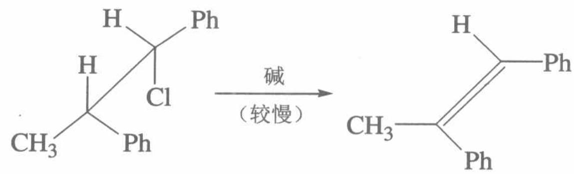


氘化顺-2-丁烯

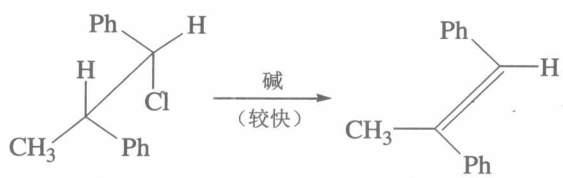
n-庚基-4-二甲基锍溴化物与三苯甲基钠反应给出反-3 -庚烯：



此外，在E2 反应中，因反应基质采取的构象不同，导致过渡状态基团间的相互影响也不同，结果造成反应速率不同（重叠效应，eclipsing effect）。例如，1,2-二苯基-1-氯丙烷的赤式和苏式异构体与碱作用生成1,2-二苯丙烯的反应，其中苏式比赤式反应快：



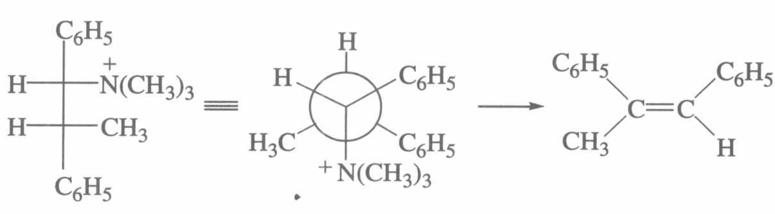
赤式 顺式



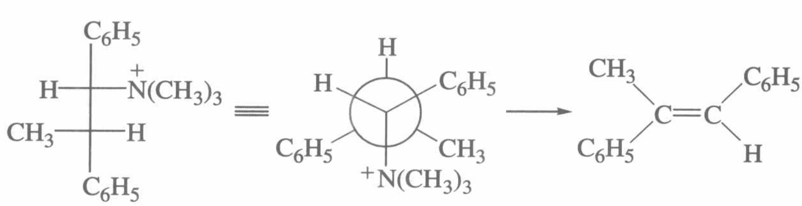
苏式 反式

这是因为在上述反式消除反应中，苏式异构体构象中的两个体积较大的苯基处于对位交叉式，而赤式中的两个体积较大的苯基处于邻位交叉式，故苏式比赤式的能量低，并且赤式异构体与碱形成的过渡状态更加拥挤，因此苏式比赤式反应快。

由赤式和苏式*N,N*-二甲基-1,2-二苯基丙胺得到的季铵盐在乙醇溶液中用乙醇钠处理时，赤式异构体得到顺式烯烃，而苏式异构体则得到反式烯烃。由于赤式异构体苯基的相互影响（过渡状态的刚性），比苏式异构体的反应速率要慢些：

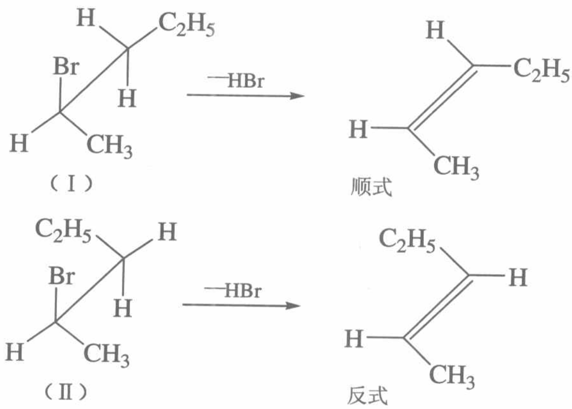


赤式



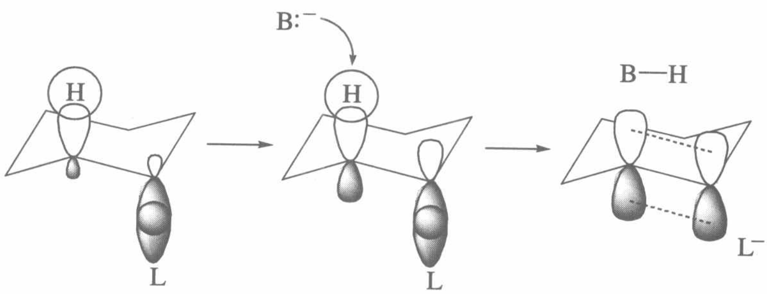
苏式

重叠效应对E2反应生成顺式和反式烯烃的比例也起着重要的作用。例如，2-溴戊烷的反式消除可有以下两种可能：

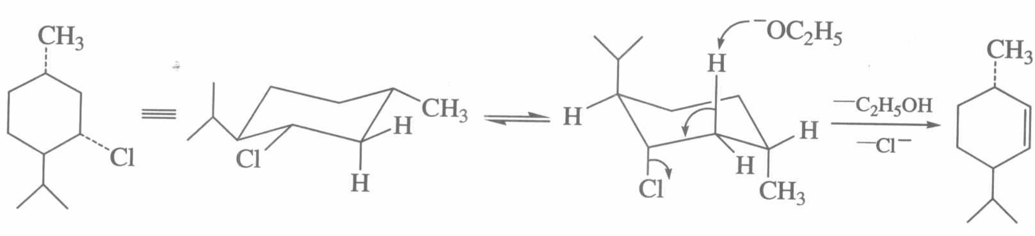


由于（Ⅱ）的构象比（Ⅰ）稳定，因此消除反应按（Ⅱ）式进行得到反式烯烃。但重叠效应不是惟一的影响因素，反应基质的离去基团性质、反应条件等对反应均有影响。

环型化合物如环己烷衍生物的双分子消除反应，显示出更强的反式消除的立体选择性。因为在它所经过的构象中，只有β-氢和离去基处于直立键位置（反式共平面构象）时，才能使有关轨道的排列方式允许转变成正在形成的π键：



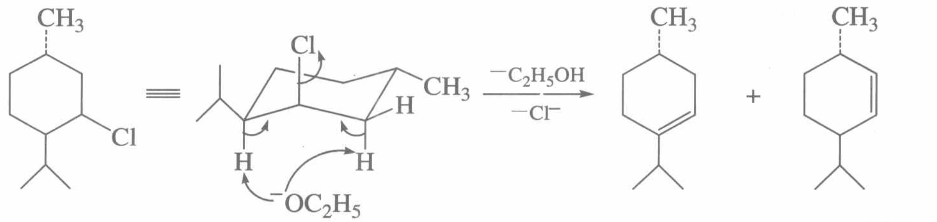
例如在孟基氯（Ⅰ）中，由于三个取代基都处于平伏键构象（Ⅱ），故只有它发生了环的“扭转”之后[（Ⅱ）→（Ⅲ）反式共平面构象]，消除反应才能发生。由于在构象（Ⅲ）里只有一个直立的反式β-H与处在直立键上的氯原子构成对位交叉式构象（反式位置），所以只能产生惟一的消除产物（立体专一性反应）：



（Ⅰ）　　（Ⅱ）　　（Ⅲ）　　2-孟烯（100%）

而在新孟基氯中，氯和C_2、C_4上的氢原子都处于直立键上，并且构成对位交叉的构象（反式

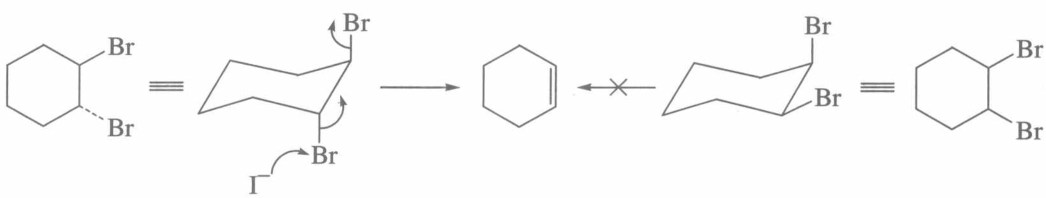
位置），反应的结果按照热力学定律，产生75% 的3-孟烯和25% 的2-孟烯的混合物：



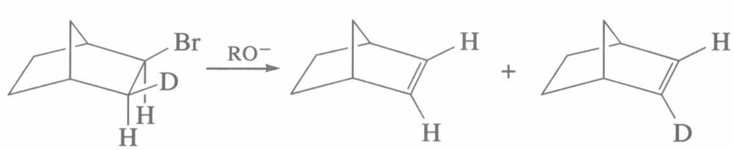
新孟基氯　　3-孟烯 (75%)　　2-孟烯 (25%)

在上面的反应中，基质有两个 β-H 处于反位，所以能生成两种消除产物。由于3-孟烯的超共轭效应大于2-孟烯，故为立体选择性产物。此外，孟基氯的消除反应比新孟基氯的慢，其原因是孟基氯（I）为了得到反式共平面的（III），需要能量使环“扭转”后才能达到反式消除所要求的构象。

1,2-二溴环己烷或其衍生物在丙酮中被KI 转化为烯烃的必要条件，也是其中的两个溴原子处于双轴向（反式）位置。例如：

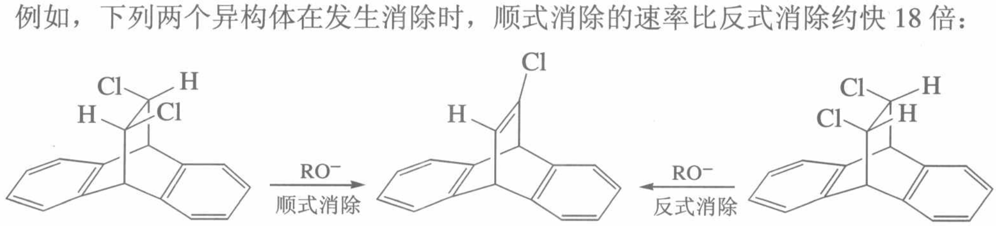


虽然反式消除是较常见的反应，但顺式消除也有例外。例如，在某些消除反应中顺式消除和反式消除共存时，对于一些基质的特殊结构特点阻碍了反式共平面消除时，则顺式消除便占有优势。例如，在一些桥环化合物的E2 反应中，由于空间或构象因素的影响，造成反应不利于反式消除：



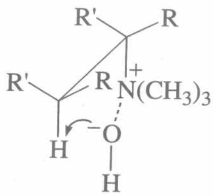
（94%）顺式消除　　（6%）反式消除

这是因为反式消除为了得到反式共平面构象，需要能量使环扭曲，这就几乎抵消了在正常情况下能量上的优越性。因此，顺式消除不仅能够协同发生，而且有时可能比反式消除发生的还快。例如，下列两个异构体在发生消除时，顺式消除的速率比反式消除约快 18 倍：

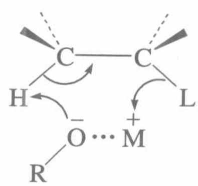


（I）　　（II）

在季铵盐的反应中，顺式消除和反式消除通常同时进行。但具有较长碳链的季铵盐往往通过羟合季铵离子对的环状过渡状态（HO^-既与正电荷的离去基配位，又与 β-H 配位）而引起顺式消除：



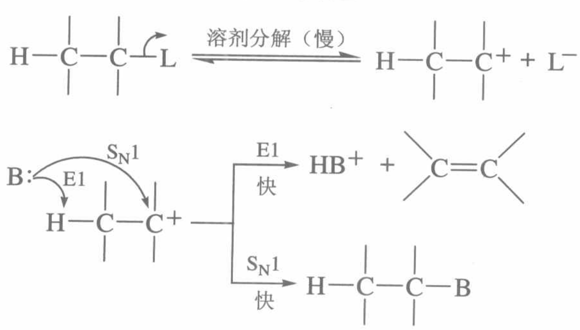
此外，当碱以离子对的形式存在时，能够促使负离子性离去基团的顺式消除，因为在过渡状态中，负离子起碱的作用与 β-H 配位，正离子起酸的作用与离去基配位并帮助离去基团离去。



3.1.2 单分子消除反应（unimolecular elimination reaction）

（1）单分子消除反应历程（mechanism of unimolecular elimination reaction）

在 β-消除反应中，反应基质中的离去基团首先带着一对成键电子离去产生碳正离子中间体，然后该中间体失去一个 β-H 生成烯烃。此类反应分两步进行。第一步是速率控制步骤，这种反应称为单分子消除（消去）反应，其历程称为单分子消除（消去）历程，通常用E1表示（E 代表消除，1 代表单分子）。单分子消除反应与单分子亲核取代反应类似，也是在溶剂的作用下先通过C—L 键的离子化产生L^-和碳正离子中间体。所不同的是，单分子亲核取代反应的第二步是碳正离子被存在的碱基所饱和，而单分子消除反应的第二步则是碳正离子从 β-碳原子上裂去一个氢质子与碱结合产生烯烃：



从碳正离子产生烯烃或取代产物的程度并不取决于离去基 L，因为 L 只影响碳正离子的形成。

（2）单分子消除反应特征

动力学研究结果表明，在E1 反应中，生成碳正离子的一步是决定反应速率的步骤，它不依赖于碱的浓度，而只与反应基质 RL 的浓度成正比，故为一级反应：

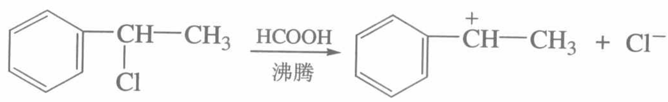
$$\text{速率} = k\,[\mathrm{RL}] = \frac{-d\,[\mathrm{RL}]}{dt}$$

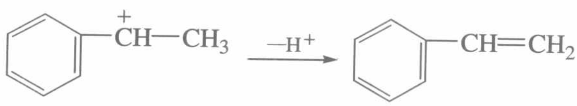
由于E1 和S_N1 反应都生成碳正离子中间体，所以促进S_N1 反应的因素也促进E1 反应，即①基质的烃基能生成相应稳定的碳正离子；②有一个容易电离和容易使离子溶剂化的介质（溶剂）。因而，不同结构的反应基质的 E1 消除反应活性按下列顺序递增：

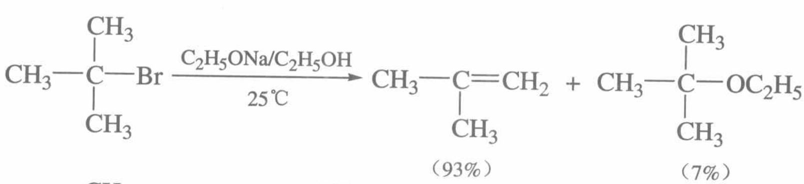
$$1^\circ\ \mathrm{RL} < 2^\circ\ \mathrm{RL} < 3^\circ\ \mathrm{RL}$$

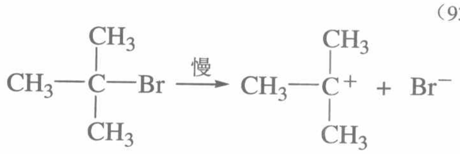
由于溶剂可以帮助脱去离去基，所以E1 和S_N1 反应对溶剂的性质都很敏感。

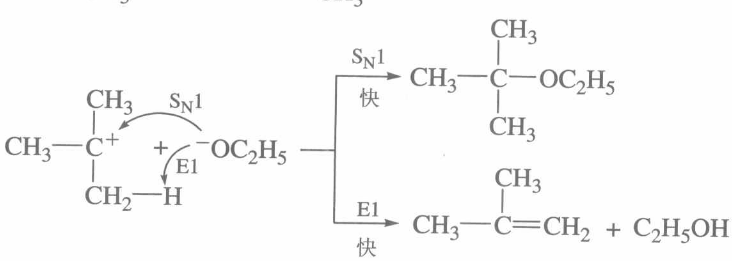
一般来说，容易解离生成较稳定碳正离子中间体的反应基质，其消除反应都按E1 历程进行，例如仲卤代烷和叔卤代烷的溶剂分解脱卤化氢：



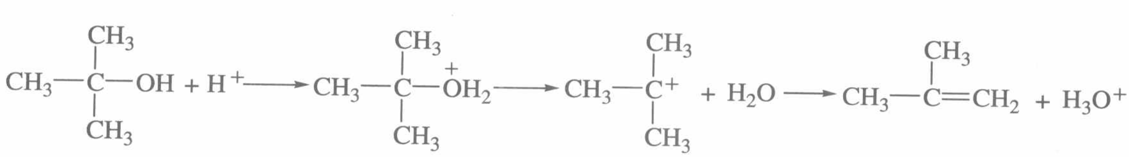




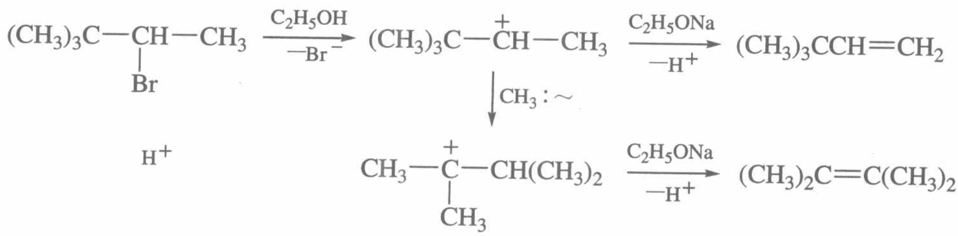


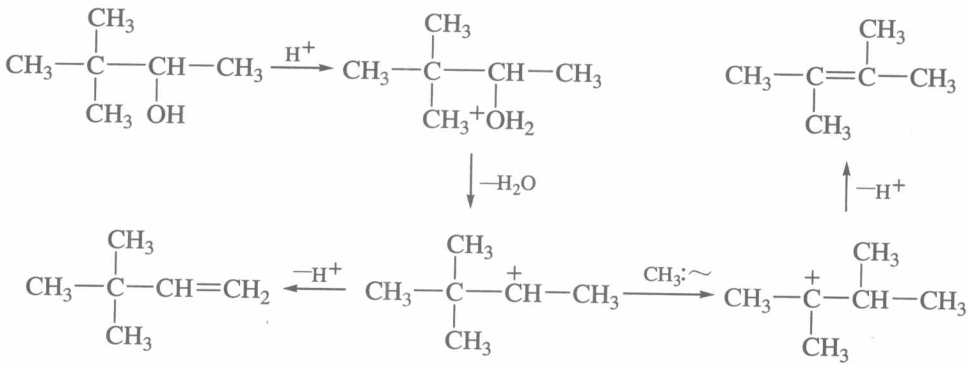


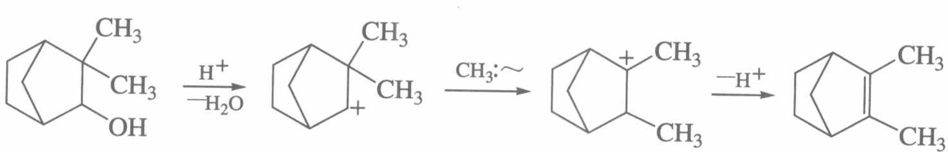
和醇的酸性脱水（酸的作用是通过质子化把羟基转变为一个更好的离去基团）：



由于在E1 反应中首先生成的碳正离子倾向于重排成更稳定的碳正离子，所以按E1 历进行的消除反应常常有重排产物生成。例如：







莰尼醇　　　　　　　　　　　　　　　　　　檀烯

由于E1 反应的速率控制步骤是形成平面型的碳正离子中间体，并且能够被溶剂所稳定，所以 E1 反应通常没有立体选择性，即顺式消除和反式消除是相互竞争的。

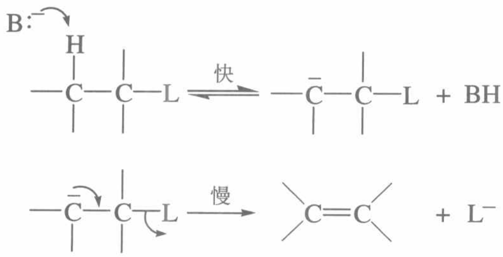
3.1.3 共轭碱单分子消除反应（conjugate base unimoleular elimination reaction）

在 β-消除反应中，碱首先夺取反应基质中的一个 β-H 生成碳负离子中间体，然后离去基团带着一对成键电子从碳负离子脱去生成烯烃。此类反应分两步进行，从反应基质的共轭碱脱去离去基是反应速率的控制步骤，这种类型的反应称为共轭碱单分子消除（消去）反应，其历程称为共轭碱单分子消除历程，通常用E1cB 表示（E 代表消除，1 代表单分子，cB 代表共轭碱）。

El cB 消除反应的动力学特征也是二级反应，对碱一级，对基质一级，其速率定律为：

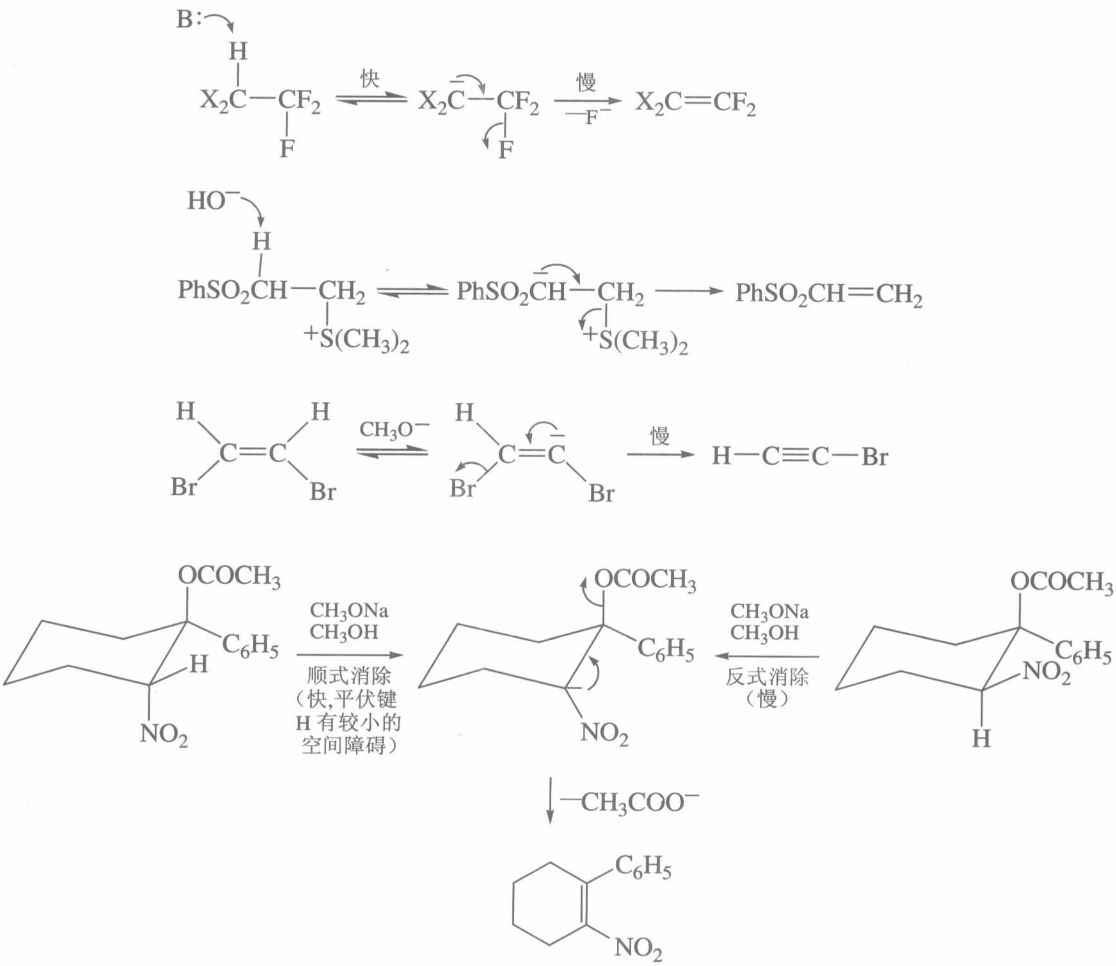
$$\text{速率} = k[\mathrm{RL}][\mathrm{B}^-] = \frac{-d[\mathrm{RL}]}{dt} = \frac{-d[\mathrm{B}^-]}{dt}$$

但是，与E1 反应不同的是：在E1 反应中是 L 首先带着价电子对离去，然后碱裂去 β-H ；而在ElcB 反应中，β-H 首先被碱抽去，生成碳负离子中间体，然后是 L 以负离子的形式从碳负离子中脱去：



因此，ElcB 历程又称碳负离子历程。

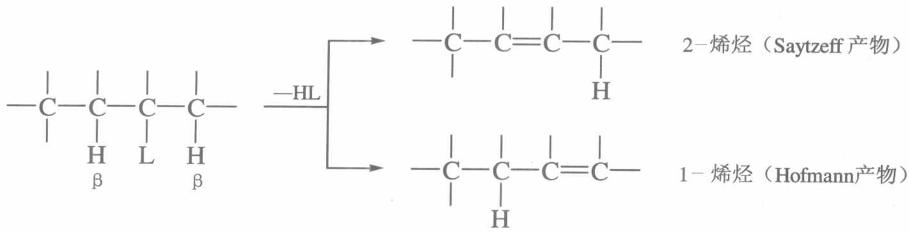
ElcB 反应的特点：①一般是反应基质的β-碳原子上连有硝基、羰基和氰基等吸电子基或在α-碳原子上具有带正电荷的基团（使β-H 更显酸性，有利于质子转移给碱，并且使生成的碳负离子更稳定）；②在α-碳原子上有一个不良的离去基和难以生成碳正离子的基质（即 C—L 键在质子转移之前不易破裂）。例如：



但事实上具有这样结构要求的反应基质很少遇到，因此在β-消除反应中E1cB 历程非常少见。

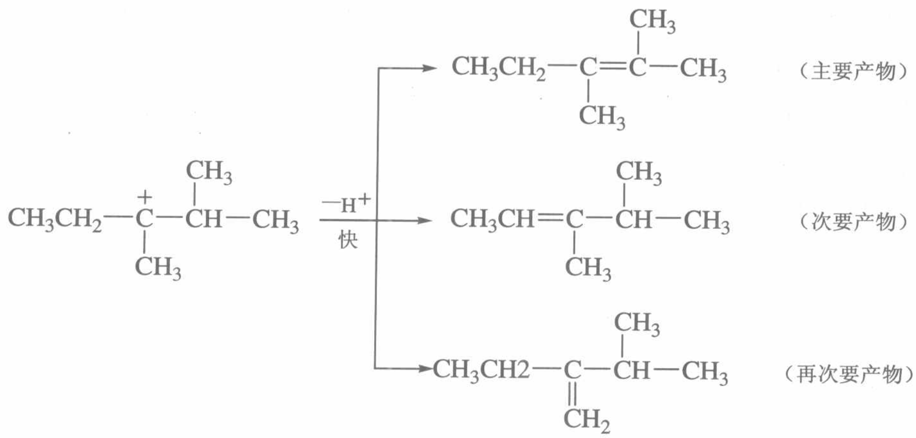
3.1.4 消除反应的取向—— Saytzeff 和 Hofmann 规则

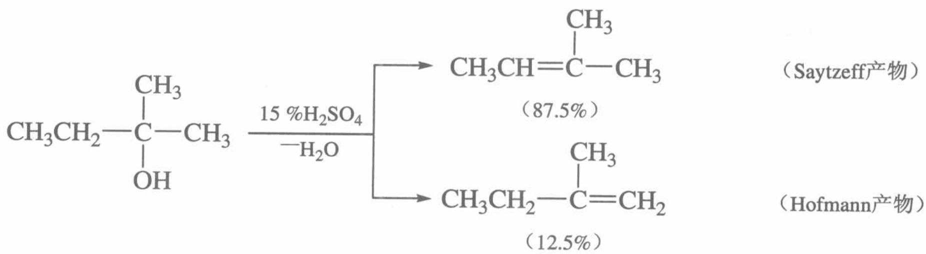
如果在反应基质的分子中具有几个不同的 β-氢原子（即不对称的基质）时，消除反应通常生成异构的烯烃，即生成双键碳原子上连有较多取代基的或较稳定的烯烃（Saytzeff 规则，氢质子的裂去发生在含氢较少的 β-碳原子上，适用于中性基质如卤代烃、醇和磺酸烷基酯等）和生成双键碳原子上连有较少取代基或最不稳定的烯烃（Hofmann 规则，被消除的质子来自含氢较多的 β-碳原子，多适用于鎓型离子基质如季铵盐和叔锍盐等类化合物）：



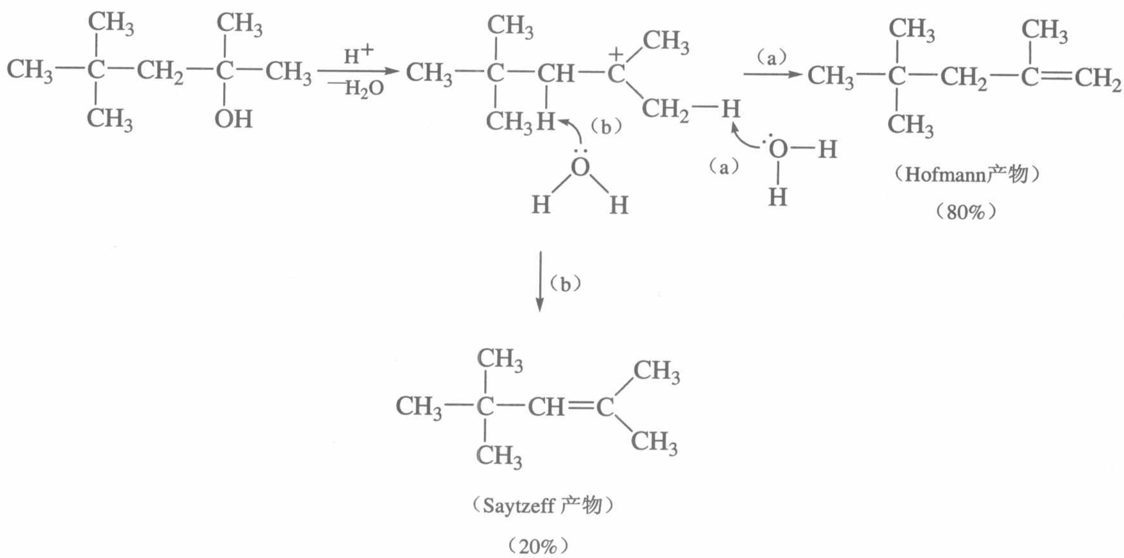
一般来说，醇的酸催化脱水反应、卤代烷和芳基硫酸酯的碱催化消除反应以及其他类似基质的E1 消除反应的取向主要遵从Sayteff 规则。因为在E1 反应中，离去基团在C_β— H 键发生断裂之前就已经完全电离，所以消除反应的取向决定于生成的碳正离子的结构以及除去质子过程中所用碱的性质（相当弱的碱就能促使质子消除。溶剂往往可以起到这种作用。在电离步骤中形成的抗衡离子也能起这个作用）。实验表明，消除产物烯烃的热力学稳定性是决定E1 反应取向的一个主要因素。而任何能使生成的烯烃稳定的因素，也能使“烯烃样”的过渡状态稳定。因此，在E1 反应中，从碳正离子上除去质子倾向于生成的烯烃的相对热力学稳定性。例如仲卤代烷和叔卤代烷的溶剂分解消除卤化氢，以及仲醇和叔醇的酸催化脱水反应：





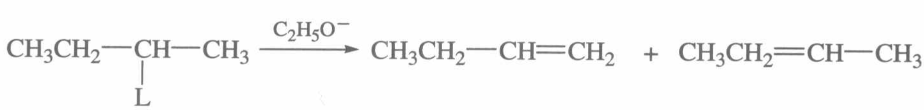


但当空间因素和立体的电子因素使碱难以接近“内部的”β-H或使消除产物变得不稳定时，消除反应将遵从Hofmann规则（按Saytzeff规则消除时，必须消去靠近内部的氢）。例如：



造成这种情况的原因，是由于几个大的甲基屏蔽着C_3上的氢，使抽取质子的碱（H_2O）难于接近（b），以及Saytzeff烯烃双键同侧的甲基和叔丁基的空间障碍使其稳定性比Hofmann烯烃更小之故。

季铵盐和锍盐的碱诱导消除反应以及其他类似的E2消除反应的取向，同样受电子效应和空间效应的制约，但主要遵从Hofmann规则，因为决定E2消除反应取向的主要因素是α-位和β-位上取代基的性质以及离去基L的性质，其优势产物通常是在热力学上稳定性较差的那一种烯烃。一般来说，离去基L的吸电子效应（使β-H酸性增强）、β-碳原子上的空间效应（使碱难于接近β-H）和大体积的碱（空间因素，见表3-2），在E2反应中通常都产生较多的Hofmann烯烃。例如：



L		
L = Br	19%	81%
$N^+(CH_3)_3$	95%	5%
$S^+(CH_3)_2$	74%	26%

这是因为$N(CH_3)_3$或 $S(CH_3)_2$是一个较差的离去基团，在C —L 键开始断裂之前碱对酸性较强的 β-H 的移去已进行得相当深入，因而过渡状态便缺少“烯烃样”的特性而带有较多“碳负离子样”的特征（即E1cB 特性）。由于能够稳定碳负离子的因素都能使“碳负离子样”的过渡状态稳定（β-碳上较少烷基的碳负离子较稳定：伯 > 仲 > 叔），所以导致生成取代最少的 Hofmann 烯烃。

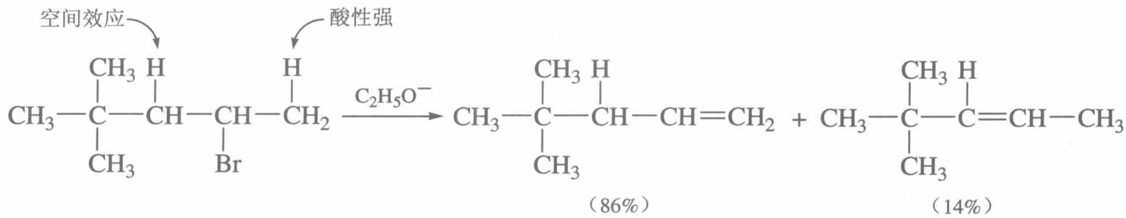
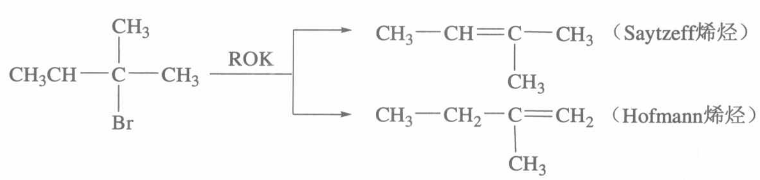
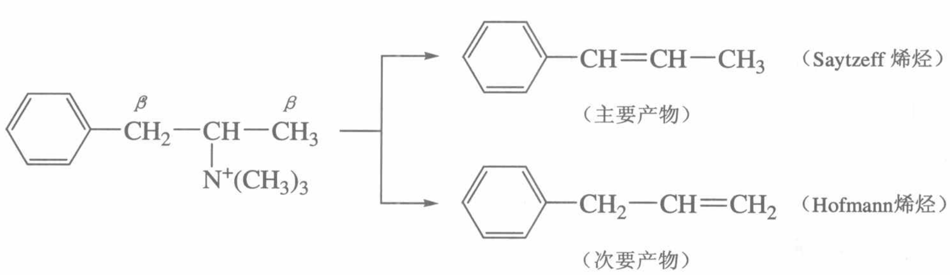


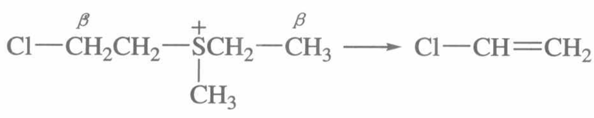
表3-2 依赖于所用碱（醇钠）的空间要求，2-甲基-2-溴丁烷脱HBr反应中不同Hofmann取向



碱	CH_3CH_2OK	$(CH_3)_3C—OK$	$(CH_3)_2(CH_3CH_2)C—OK$	$(CH_3CH_2)_3C—OK$
Hofmann产物所占比例	29	72	78	89

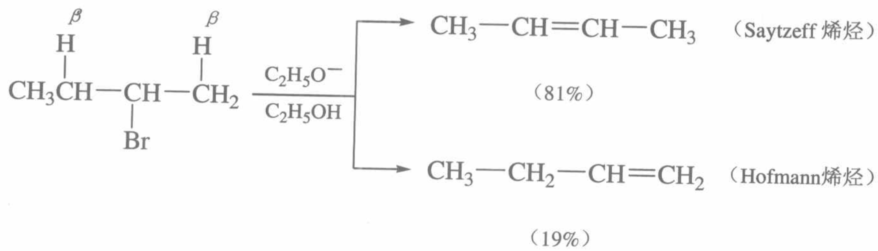
当β-碳原子上连有共轭的取代基（如C_6H_5或 C═O）或强吸电子基（如Cl）时，则遵从 Saytzeff 规则，生成共轭烯烃。例如：





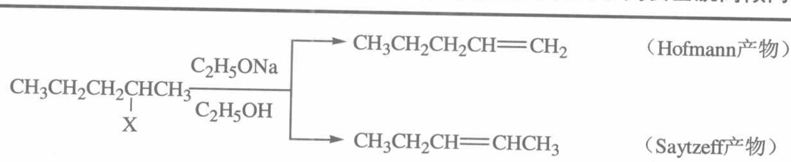
上述反应中，苯基和氯提高了 β'-H 的酸性，并能通过离域化稳定生成的碳负离子和使优先生成的 Saytzeff 烯烃中的双键与苯环、氯共轭。

在E2 反应中，当被消除的离去基 L 为电中性时（以负离子L^-形式被消除），则消除反应的取向遵从 Saytzeff 规则。例如：



Ingold 等人认为，带电荷的反应基质如季铵碱和叔锍盐等具有吸电子诱导效应的离去基（如$(CH_3)_3N^+$或$(CH_3)_2S^+$等），能使β-H 的酸性增强，有利于碱的进攻而导致Hofmann 消除；而不带电荷的中性基质如卤化物和磺酸酯等中的中性离去基（如Br 等）的这种影响较小，并且Br^-是一个良好的离去基[与$N(CH_3)_3$或$S(CH_3)_2$比较]，碱优先消去β'-H 导致稳定的“烯烃样”的过渡状态（双键在整个反应的早期便开始形成，具有很多的双键特征），即产物的稳定性起主要作用，因而有利于Saytzeff 消除。表3-3 列出了不同卤素对消除反应取向的影响。

表3-3　$CH_3CH_2CH_2CHXCH_3$在C_2H_5ONa/C_2H_5OH中消除反应的取向对于离去基脱离倾向的依赖关系



X	F	Cl	Br	I
Hofmann 产物（%）	69	37	25	20

从表3-3 数据可以看出，离去基从氟到碘离去倾向增大，Hofmann 产物百分比下降，因此离去倾向小的离去基使消除反应取向以Hofmann 规则为主（强电负性的离去基如F 增强了β-H 的酸性，使过渡状态具有更多的 E1cB 历程特性），反之，以 Saytzeff 规则为主。

在E1cB 反应中，消除β-H 的选择性较强，其取向决定于β-H 的动力学酸度以及生成的碳负离子的稳定性和碱接近β-H 时的空间效应等。因此，在E1cB 反应中，强碱优先从烷基取代基在电子效应和空间效应都无障碍的位置上摘取β-H 而导致生成 Hofmann 烯烃。

3.1.5 影响消除反应的因素——消除与亲核取代竞争

消除反应与亲核取代反应历程相似，所用试剂基本相同，所以在有机合成上存在消除反应与亲核取代反应的竞争问题。如果试剂进攻α-碳原子，则引起亲核取代反应（该试剂称为亲核试剂）；如果试剂进攻β-H 氢原子，则引起消除反应（该试剂称为碱性试剂）。因此，一个反应基质在发生消除反应时，不仅可以按不同的历程进行，而且还常常伴随亲核取代反应（S_N1 或S_N2）的发生，并且相互竞争，即 E1/S_N1、E2/S_N2 以及反应历程的转变即E1/S_N1

→ E2/S_N2 或 E2/S_N2 → E1/S_N1。一般来说，有利于 S_N1 历程的因素，也有利于 E1 历程；有利于 S_N2 历程的因素，也有利于E2 历程，只是产物比例不同罢了。但在反应中究竟哪一个占优势，则取决于下列因素：反应基质的结构、离去基团的性质、进攻试剂的碱度、溶剂的极性及反应的温度等。

（1）反应基质结构的影响

在双分子反应条件下，不同结构的基质在发生E2 反应时与S_N2 反应的活性次序正好相反：

$$\text{R—L} = 1^\circ \quad 2^\circ \quad 3^\circ \quad \xleftarrow{S_N2\text{反应活性增加}} \quad \xrightarrow[\text{E2反应活性增加}]{}$$

因此，一级R —L 发生S_N2 反应很快，发生E2 反应较少。但增加 α-碳原子或 β-碳原子上的支链（烷基或芳基）时，有助于 E2 反应。例如：

$$CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(9\%)}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{(91\%)}{CH_3CH_2CH_2OC_2H_5}$$

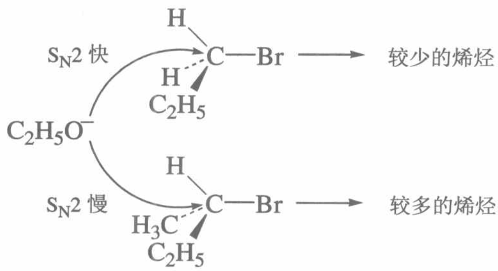
$$(CH_3)_2CHBr \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(78\%)}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{(22\%)}{(CH_3)_2CHOC_2H_5}$$

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(99\%)}{(CH_3)_2C{=}CH_2} + \underset{(1\%)}{(CH_3)_3COC_2H_5}$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(10\%)}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} + \underset{(90\%)}{CH_3CH_2CH_2CH_2OC_2H_5}$$

$$(CH_3)_2CHCH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(60\%)}{(CH_3)_2C{=}CH_2} + \underset{(40\%)}{(CH_3)_2CHCH_2COC_2H_5}$$

这是因为：①增多 α-碳原子或 β-碳原子上的支链，也就增多了 β-H 的数目，因而增加了碱对 β-H 的进攻概率（统计学规律）；②基质的结构造成的对S_N2 反应的空间障碍有利于E2 过渡状态的形成，在这种情况下，E2 反应的活化能比S_N2 反应的活化能低（空间效应）；③就电子效应而论，在发展双键的碳原子上增加烃基便增加了E2 过渡状态的相对稳定性。上述现象不仅是由于E2 反应速率的增加，也在于S_N2 反应速率的降低。例如：

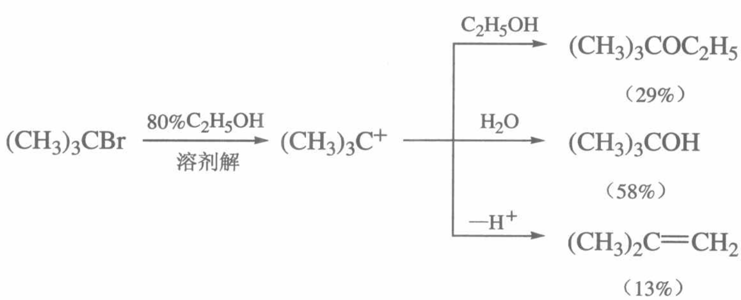


如果取代基团能通过共轭对正在生成的双键起稳定作用（如C═C、Ar 等），则极有利于E2 反应。例如：

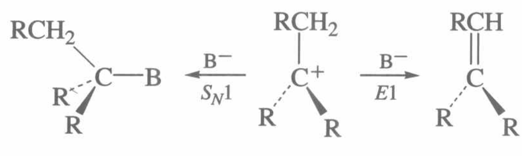
$$CH_3CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(1\%)}{CH_2{=}CH_2} + \underset{(99\%)}{CH_3CH_2OC_2H_5}$$

$$C_6H_5CH_2CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{(99\%)}{C_6H_5CH{=}CH_2} + \underset{(1\%)}{C_6H_5CH_2CH_2OC_2H_5}$$

在单分子反应条件下，E1 和S_N1 反应在速率控制步骤中都形成同样的碳正离子中间体，因此基质的溶剂解（即溶剂作为试剂发生作用）将得到E1 和S_N1 的混合产物，但通常是取代产物占优势（溶剂碱性较弱）。例如叔丁基溴的溶剂解（C_2H_5OH）反应：



当增加 β-碳原子上的支链时，对E1 反应较为有利，例如$CH_3CH_2C(CH_3)_2Cl$ 的溶剂解只产生34% 的烯烃，$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2C1$ 则产生62% 的烯烃，而$(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)C1CH_2C(CH_3)_3$ 所产生的烯烃实际上达到了100%。其部分原因可能是*E*1 过程的一种“立体加速作用”：分支越大，则从sp^3杂化的卤化物转变为$E1/S_N1$ 中的sp^2杂化碳正离子中间体，其结果在*E*1 反应中仍保持sp^2杂化（≈120° 键角），但在S_N1 反应中则成为sp^3杂化（≈109.5° 键角）：



这样，取代基的空间张力便要再引入S_N1 反应的过渡状态中去，而对于E1 反应的过渡状态则小得多。 所以，当 R 基团的体积和支化程度增加时，E1 过程便被加速得越强烈，因而E1 和 S_N1 产物的比例取决于碳正离子消除 β-H 的那一步。

（2）试剂的影响

亲核性强碱性弱的试剂有利于取代反应，亲核性弱碱性强的试剂有利于消除反应；亲核性和碱性都强的试剂通常得到取代和消除的混合物。例如对于具有以下碱性大小次序的试剂：$NH_2^- > RO^- > OH^- > CH_3COO^- > I^-$，当伯或仲卤代烷用氢氧化钠进行水解时，既发生取代反应，同时又发生消除反应，因为OH^-既是强亲核试剂，又是强碱；当反应用I^-为反应试剂时，则很少有消除反应发生，因为I^-是相当强的亲核试剂，但却是弱碱。如果需要发生消除反应，则需选用含氧亲核试剂（本身也是强碱，通常是醇钠或醇钾）。如果增加碱的浓度，消除反应也相应增加，例如叔丁基溴在乙醇中的溶剂解反应以取代产物为主，而在乙醇钠的乙醇溶液中反应时，则消除产物明显增加：

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[25\ ℃]{C_2H_5OH} \underset{(81\%)}{(CH_3)_3COC_2H_5} + \underset{(19\%)}{(CH_3)_2C{=}CH_2}$$

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[25\ ℃]{C_2H_5ONa/C_2H_5OH} \underset{(7\%)}{(CH_3)_3COC_2H_5} + \underset{(93\%)}{(CH_3)_2C{=}CH_2}$$

由于在单分子反应中其反应速率只与基质的结构和C—L键的离了化强度有关，而与试剂的浓度无关（试剂浓度的变化对E1和S_N1两者速率的影响具有平行关系），因此降低碱的浓度或没有碱存在（溶剂起碱的作用）并且在质子性溶剂中反应，有利于单分子历程，并且S_N1历程比E1历程有利（碱性低的试剂不易于进攻β-H）。如果增加碱的浓度并且在非质子性溶剂中反应，则有利于双分子历程，并且E2历程比S_N2历程更为有利（增加了碱与β-H的结合能力）。此外，碱性强的试剂可改变两者的反应历程，即由单分子历程转变为双分子历程（$E1/S_N1 \rightarrow E2/S_N2$），但不能改变两种产物的比值。

试剂的体积的大小对E2和S_N2反应的竞争也有一定的影响。体积大的碱性试剂有利于消除反应，体积小的碱性试剂有利于取代反应。例如：

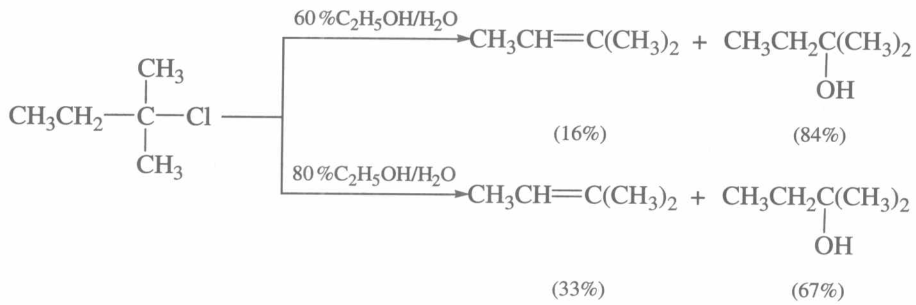
$$CH_3O^- + CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2Br \xrightarrow[回流]{CH_3OH} \underset{(1\%)}{CH_3(CH_2)_{15}CH{=}CH_2} + \underset{(99\%)}{CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2OCH_3}$$

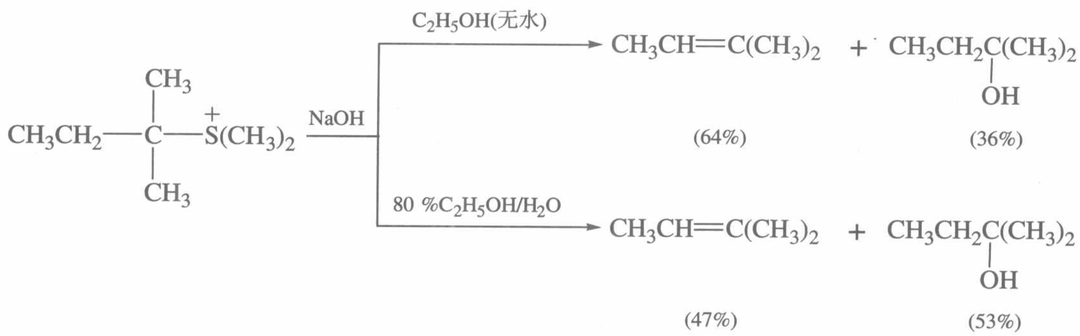
$$(CH_3)_3C{-}O^- + CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2Br \xrightarrow[40℃]{(CH_3)_3COH} \underset{(85\%)}{CH_3(CH_2)_{15}CH{=}CH_2} + \underset{(15\%)}{CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2{-}O{-}C(CH_3)_3}$$

这是由于体积大的碱性试剂$(CH_3)_3CO^-$容易触及β-H而由于空间障碍却很难接近位于中间的α-碳原子之故。

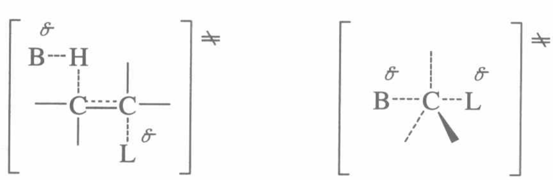
（3）溶剂的影响

在单分子反应中，E1 和S_N1 的比例不受溶剂性质的影响，而主要决定于碳正离子的结构及其与试剂结合的难易。但在双分子反应中，E2 和S_N2 的比例与溶剂的离子化强度（即极性）有关。一般来讲，增大溶剂的极性容易使试剂发生溶剂化而难与基质形成过渡状态，因此对E2 和S_N2 都不利，但对 E2 影响更大些。例如：





根据Ingold 等人的溶剂化效应理论，溶剂的极性增大有利于电荷的集中，而不利于电荷的分散。在双分子反应中，E2 过渡状态的电荷分散在五个原子上，S_N2 过渡状态的电荷分散在三个原子上：

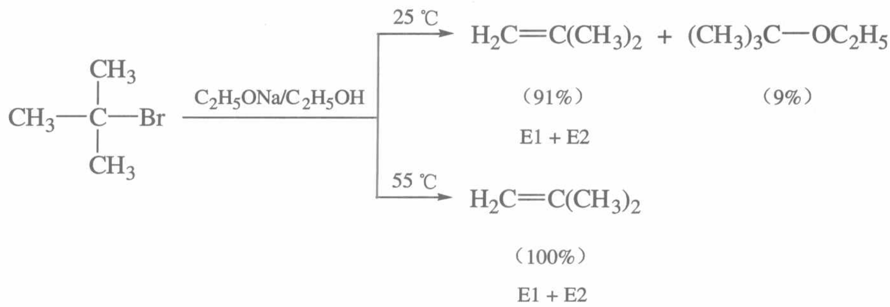


E2过渡状态　　　　S_N2过渡状态

前者电荷分散程度较大，后者电荷分散程度比较集中，所以增加溶剂的极性将增大形成E2 过渡状态的活化能，使E2 产物比例减少，故碱的水溶液有利于 S_N2 反应，而碱的醇溶液有利于 E2 反应。

（4）温度的影响

增加温度对消除反应（E1 或E2）比对取代反应（S_N1 或 S_N2）有利。这可能是由于消除反应导致增加反应系统中的粒子数，从而在过渡状态中比取代反应有较高的活化能之故。



（5）活性基团效应

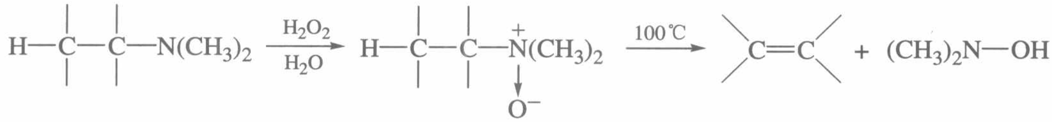
消除反应可被吸电子基团例如CF_3、NO_2、$ArSO_2$、CN、C=O、$CO_2C_2H_5$等所促进：①使 β-H 原子的酸性增强，从而容易被碱移去；②稳定生成中的碳负离子（把反应历程移至 ElcB）；③在某种情况下通过与生成中的双键共轭预以稳定。

3.2 热解消除反应

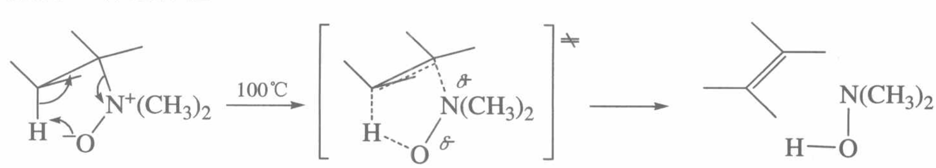
还有一类形成烯烃的重要反应是热解消除反应（pyrolytic elimination reaction），其中在有机合成上最有价值的是氧化叔胺类、醋酸酯类和黄原酸酯类的热解反应。此类反应和前面讨论的离子型 β-消除反应不同，它的发生不需要外加试剂，而是在惰性溶剂（如DMSO 或 THF 等）或不存在溶剂时（有时在气相中）在加热的条件下消除HL 生成烯烃。其特点是：①发生于反应基质内部即分子内（Ei）消除，在动力学上为非离子型的单分子消除反应；②反应过程涉及环状的过渡状态，以协同的方式进行；③在大多数情况下具有顺式消除立体选择性，消除产物通常是热力学上比较稳定的烯烃。

3.2.1 Cope 反应

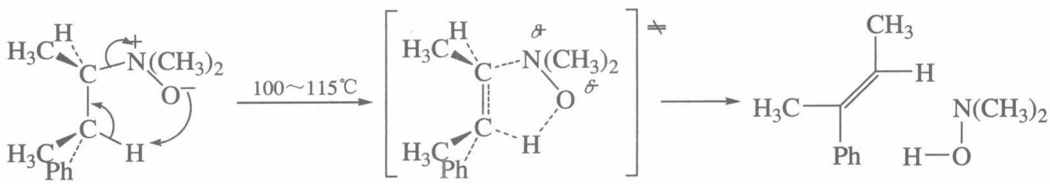
氧化叔胺热解消除生成烯烃和羟胺的反应称为Cope（考普）反应。该反应是通过叔胺用H_2O_2氧化生成相应的氧化叔胺（不需要分离）后，在85 ～160 ℃的温度下发生裂解 β-H 和$(CH_3)_2NOH$ 来实现的。



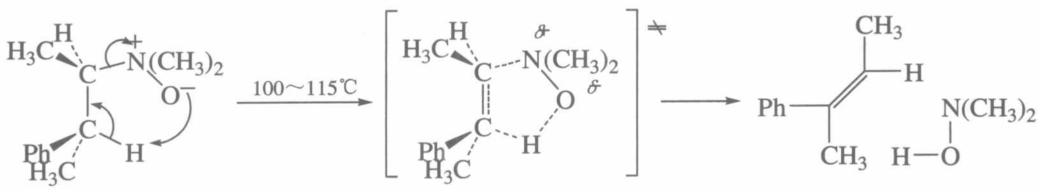
许多实验证明，Cope 反应是通过五元环状的过渡状态以协同的方式进行的，并且具有高度的顺式消除立体选择性：



例如，在氧化二甲基-β-苯仲丁基胺两个异构体的热解消除反应中，苏式异构体生成顺式烯烃，赤式异构体生成反式烯烃，说明 Cope 反应是通过五元环状过渡状态进行的顺式消除：



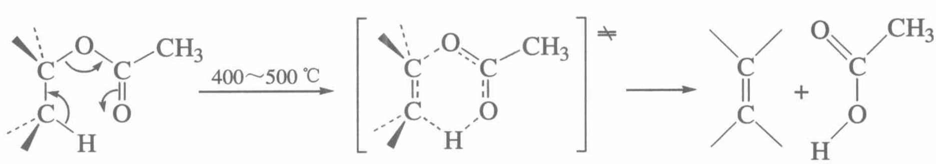
苏式　　顺式



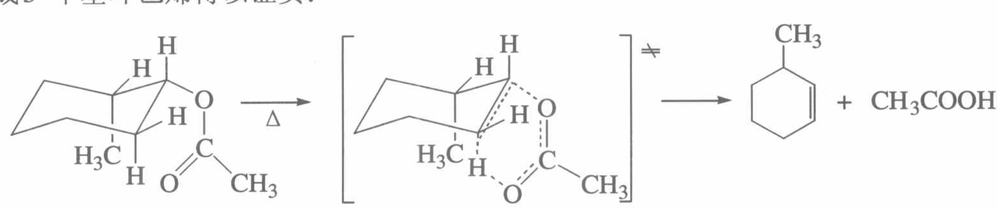
赤式　　反式

3.2.2 羧酸酯的顺式消除

羧酸酯在较高温度下也能按类似Cope 反应的方式进行顺式消除反应。但它与Cope 反应的不同之处在于通过六元环状过渡状态进行。例如，醋酸酯在400 ～500 ℃热裂解时，形成烯烃和醋酸：



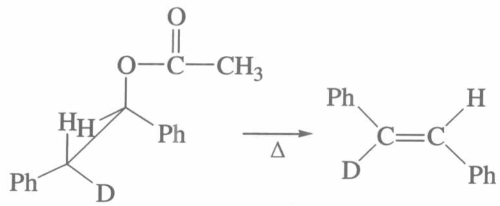
由于键的断裂和键的形成同时（协同）发生，因而决定了C_α—O 键和C_β—H 键倾向于顺式定位，即离去基团发生顺式消除。这种情况可以通过加热顺式2-甲基环己醇的醋酸酯主要形成3-甲基环己烯得以证实：



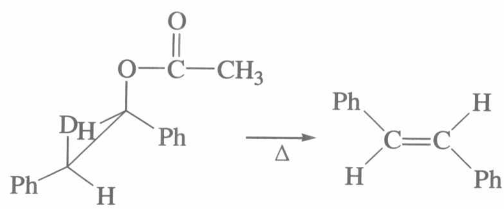
在上述反应中，6 位上有一个与醋酸根成顺式的H 原子，并且它们接近于共平面，但在2 位上却没有顺式H 原子存在，因此6 位上的氢原子与醋酸根容易形成六元环过渡状态，而2 位上的氢原子与醋酸根变成共平面在系统中将引起较严重的张力，故结果产生3-甲基环己烯。

再如，将下列化合物（Ⅰ）加热，得到含D 的E-1,2-二苯基乙烯，而加热（Ⅰ）的异构

体（II）却得到不含 D 的烯烃：



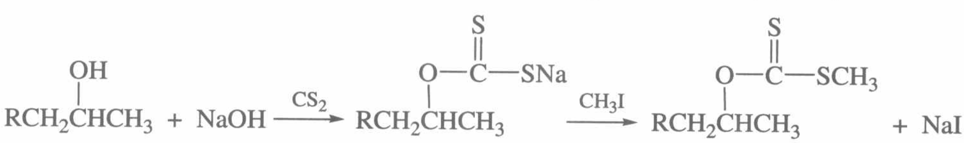
（I）



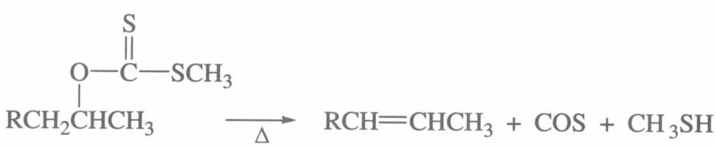
（II）

3.2.3 Chugaev 反应

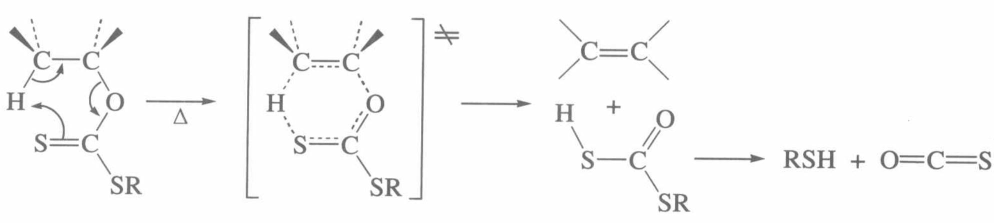
醇与氢氧化钠和二硫化碳反应生成的黄原酸盐经碘甲烷处理可以得到黄原酸酯，该酯经热解消除形成烯烃、相应的羰基硫化物及硫醇，即 Chugaev（丘加耶夫）反应。



黄原酸甲酯



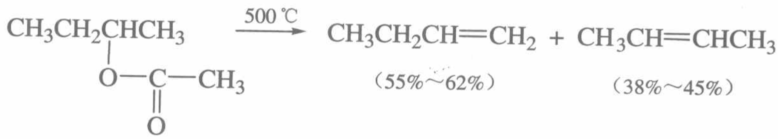
Chugaev 反应与上述羧酸酯热解消除反应类似，但消除反应的温度较低，无酸性消除产物生成，适于对酸敏感的烯类化合物的合成，而且不会导致碳骨架的重排。该反应的顺式消除过程是Hückel首先提出来的，后来又为 Cram 所证明：



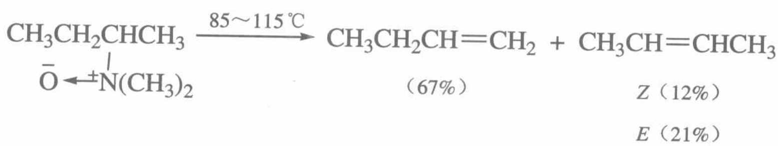
对于上述酯类，作用于顺式氢的那个原子的碱度越高或顺式氢的酸性越强，则反应便越容易发生。

3.2.4 热解消除反应取向

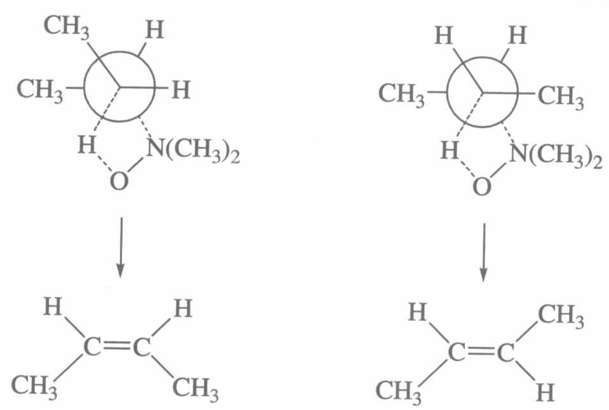
在氧化叔胺、羧酸酯和黄原酸酯的热解消除反应中，消除的取向通常是不均匀的，即往往得到的烯烃都是混合物。对开链化合物而言，当使用仲或叔烷基的酯或氧化叔胺时，由于立体电子因素（构象的因素即非键张力）与热力学的因素（生成烯烃的稳定性）常相互补尝，故三种热解反应的消除取向基本取决于统计规律（可供消除的β-H 原子数），一般遵从 Hofmann 规则。例如，$CH_3CH_2CH(CH_3)OCOCH_3$的热解，得到55%～62%的1-丁烯和38%～45%的2-丁烯，其比例接近于可利用的氢原子数的比例 3∶2。



在少量的Saytzeff 烯烃中，通常较稳定的E-烯烃较多些：

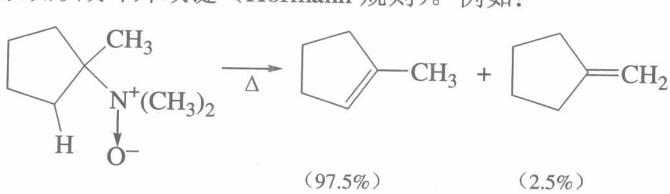


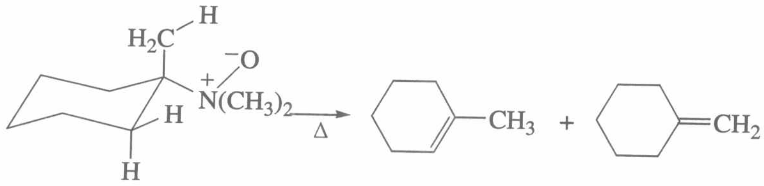
这是由于在生成E-烯烃的过渡状态中两个甲基之间的空间位阻较小的缘故。



（Z）-2-丁烯　　　　（E）-2-丁烯

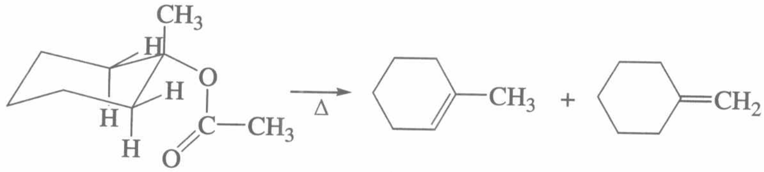
对环状化合物而言，离去基团的构象和必须形成环状过渡状态是决定的因素。在Cope 反应里，环戊烷衍生物主要形成环内双键（Saytzeff 规则，环上的β-H 与C—N 键顺式共平面），而六元环的β-H 与C—N 键不具备顺式共平面排列，因而不利于刚性的五元环状过渡状态的形成，结果导致形成环外双键（Hofmann 规则）。例如：



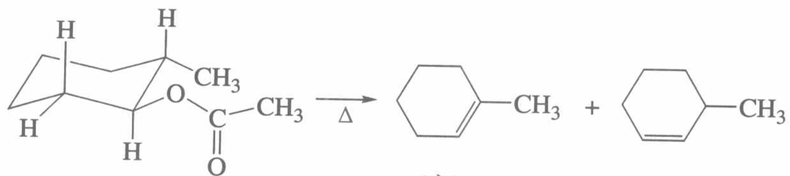


（2%）　（98%）

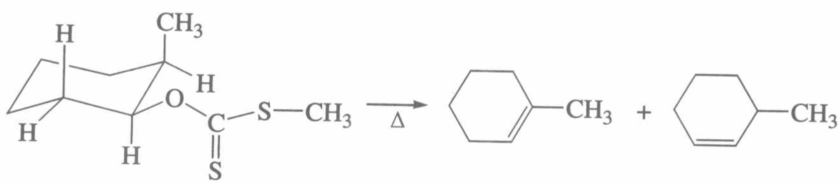
酯的热解与Cope 反应不同，由于酯采用的六元环过渡状态比Cope 反应的五元环过渡状态有较大的柔韧性，所以酯的消除反应不一定非得从顺式共平面的构象进行。因此，环己烷衍生物如果根据构象有两种可能的消除取向时，那就以热力学上较为稳定的那一种产物为主，即主要生成环内烯烃。例如：



（75%）　（25%）

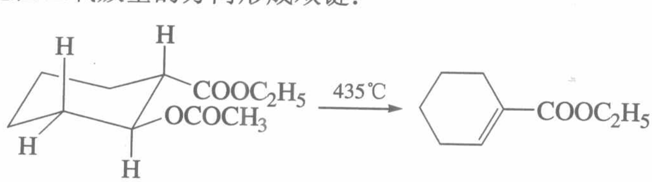


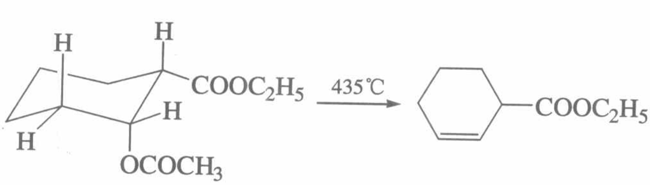
（主）



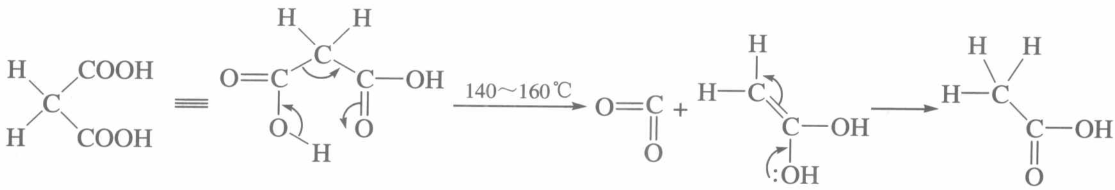
（51%）　（49%）

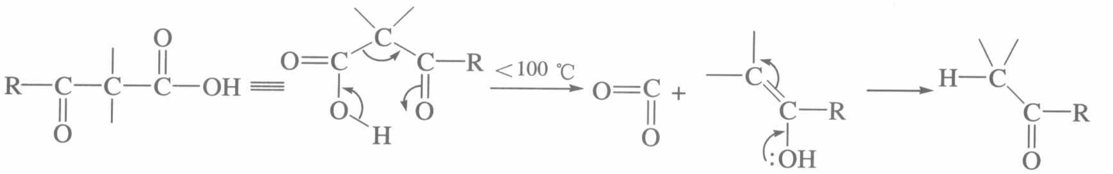
在下面的两个热消除反应中，由于离去基团处于直立键上的醋酸酯无法形成必需的环状过渡状态，因此不能在乙氧羰基的方向形成双键：





还有一些反应与上述酯的热解一样，也按照同样的环状过渡状态历程发生，例如丙二酸和β-酮酸等的脱羧反应。但它们热解产生的烯烃是一种烯醇，并且立即转变成了能量较低的酮式，因此当β-酮酸不能产生烯醇时，它们就十分稳定。





由于上述反应在脱羧过程中所消除的二氧化碳具有特别低的能量，所以在较低的温度下反应就能发生。

思　考　题

1. 试写出乙基氯与下列试剂反应的主要产物：

(1) 含水丙酮中的NaI　　(2) 无水乙醇中的$NaOC_2H_5$

2. 写出下列反应的主要产物：

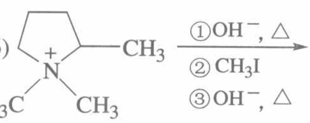
(1) $(CH_3)_3CBr \xrightarrow[\triangle]{C_2H_5ONa/C_2H_5OH}$

(2) $(CH_3)_2CH\underset{\overset{|}{^{+}S(CH_3)_2}}{C}HCH_3 \xrightarrow{C_2H_5O^-/C_2H_5OH}$

(3) $CH_3CH_2CH_2\underset{\overset{|}{^{+}N(CH_3)_3OH^-}}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow{\triangle}$

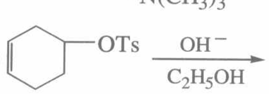
(4) $CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow{(CH_3)_3CO^-}$

(5) $(CH_3)_2CHCH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$

(6) 

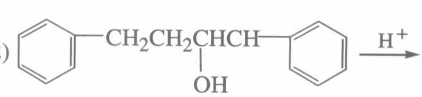
(7) $C_6H_5—CH_2\underset{\overset{|}{^{+}N(CH_3)_3}}{C}HCH_3 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$

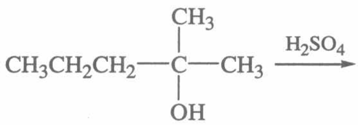
(8) $CH_3CH_2CH_2\underset{\overset{|}{Cl}}{C}HCH_3 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$

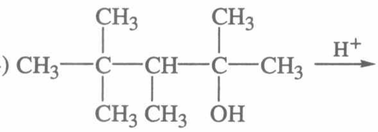
(9) 

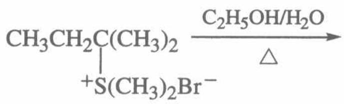
(10) $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_2$ (N上连 CH_2CH_3) $Br^- \xrightarrow{C_2H_5O^-}$

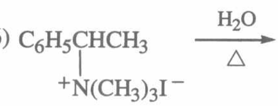
(11) $(CH_3)_3CBr \xrightarrow[\triangle]{C_2H_5OH}$

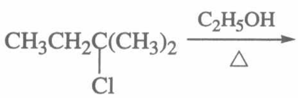
(12) 

(13) 

(14) 

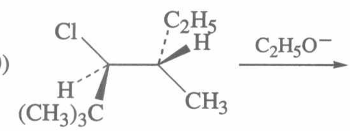
(15) 

(16) 

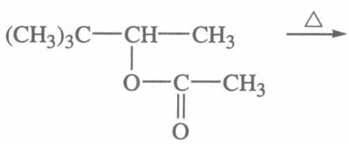
(17) 

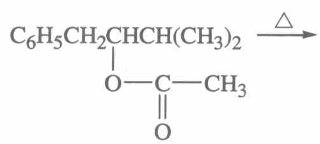
(18) $(CH_3)_3CI \xrightarrow[CH_3ONa]{80\%C_2H_5OH/H_2O}$

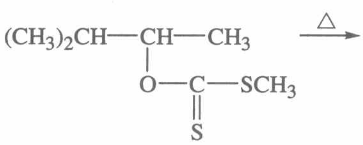
(19) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4}$

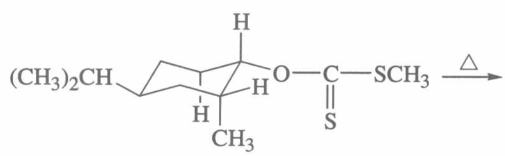
(20) 

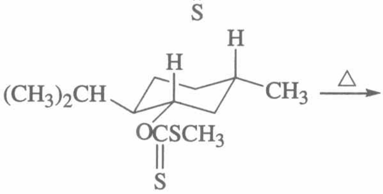
3. 写出下列热消除反应的主要产物：

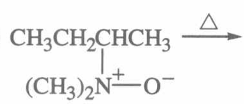
(1) 

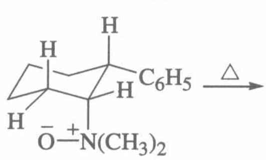
(2) 

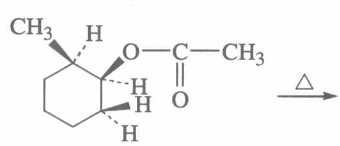
(3) 

(4) 

(5) 

(6) 

(7) 

(8) 

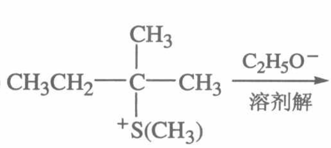
4. 写出下列 β-消除反应的机理及其主要产物：

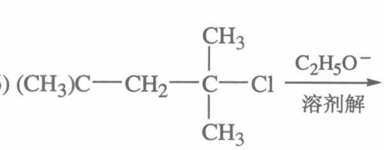
(1) $ArCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 + (CH_3)_3N \xrightarrow{\triangle}$

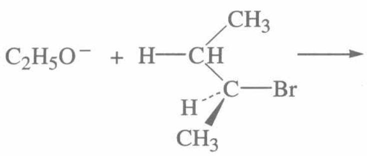
(2) $CH_3CH_2\overset{+}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{HO^-}$

(3) $O_2NCH_2CH_2OCOCH_3 \xrightarrow{C_2H_5O^-}$

(4) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2Br \xrightarrow{C_2H_5O^-}$

(5) 

(6) 

(7) 

5. 写出下列化合物与乙醇钠发生E2反应的产物：

(1) $C_6H_5CH(Br)CHCH_2C_2H_5$ 　　(2) $(CH_3)_3C\overset{+}{S}(CH_3)_2$

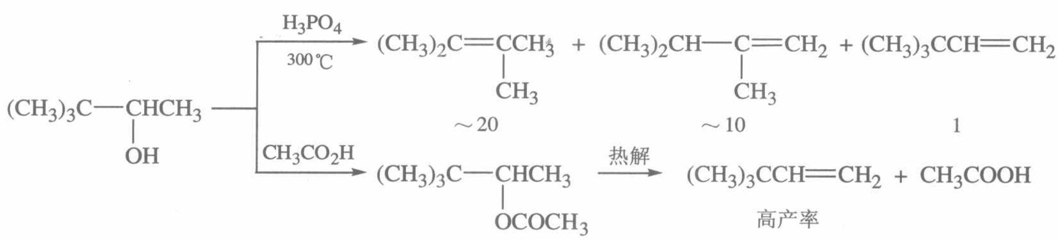
6. 对于特定的系统，列举出三个趋于增加E2∶S_N2比率的因素。

7. 离去基团的体积以什么方式影响单分子消除反应的下列两个方面：

(1) 总反应速率；

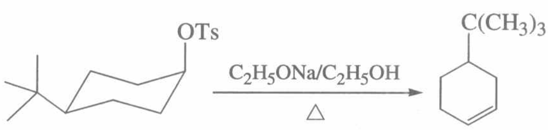
(2)$E1$和S_N1竞争。

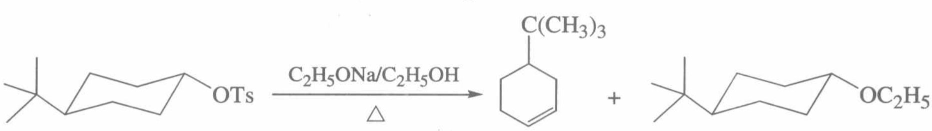
8. 试对3,3–二甲基–2–丁醇两种不同的脱水方法得到的产物进行解释。下式表明与H_3PO_4作用时所得烯烃的相对含量：



9. 对于2–溴丙烯与氢氧离子所起的二级反应，试说明将溶剂由水变为乙醇时，对消除反应与取代反应比率的影响。

10. 试解释下列实验结果：

(1) 

(2) 

11. 下列的两个反应是在接近相同的条件下研究的。你怎样解释在两个反应中产生的烯和醚的量竟有这样大的差别？

(1) $C_2H_5\overset{+}{S}(CH_3)_2 + C_2H_5O^- \longrightarrow \underset{(80\%)}{C_2H_5OC_2H_5} + \underset{(12\%)}{H_2C{=}CH_2} + (CH_3)_2S + C_2H_5OH$

(2) $(CH_3)_3C\overset{+}{S}(CH_3)_2 + C_2H_5O^- \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + C_2H_5OH + \underset{(0.3\%)}{(CH_3)_3COC_2H_5} + (CH_3)_2S$

（接近等量的）

12. 热解2-戊基黄原酸甲酯时，可以得到反-2-戊烯和顺-2-戊烯的混合物，试写出其反应机理，并指出那一种烯烃为主要产物。

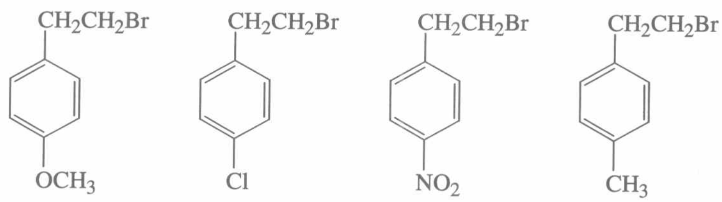
13. 简单醇的消除反应是在强酸性溶液中进行，而下列化合物的消除反应是在碱性溶液中进行，为什么？

(1) $HOCH_2CH(COOCH_3)_2 \xrightarrow[-H_2O]{\text{六氢吡啶}} H_2C{=}C(COOCH_3)_2$

(2) $PhCH_2CH_2OH \xrightarrow[-H_2O]{KOH} PhCH{=}CH_2$

14. 排列下列化合物按 E2 机理进行反应的反应速率大小顺序：

(1)

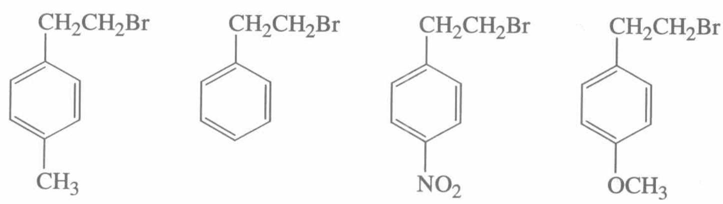


(A)　(B)　(C)　(D)

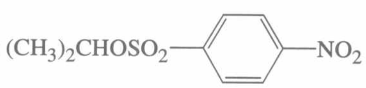
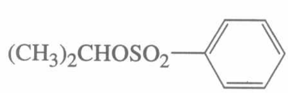
(2) $CH_3(CH_2)_2Cl$ (A)　$(CH_3)_2CHCH_2Cl$ (B)　$(C_2H_5)_2CHCH_2Cl$ (C)

15. 将下列化合物依 E1 机理进行反应的反应速率按递降顺序排列：

(1)



(A)　(B)　(C)　(D)

(2)  (A)　$(CH_3)_2CHBr$ (B)　$(CH_3)_2CHF$ (C)　 (D)

16. 用指定原料合成（所用有机和无机试剂任选）：

(1) 环己烯 → 环己二烯　　(2) 1-甲基环己烯 → 3-甲基环己烯

(3) 丁醛 → 1-戊烯　　(4) 6-二甲胺基-2-己烯 → 1,4-己二烯

(5) (1*R*2*S*)-二苯基丙烷-1-胺 → 顺-1,2-二苯丙烯

17. 解释下列事实：

(1) 2-溴丙烷在氢氧化钾醇溶液中消除卤化氢需要回流几小时，但在室温时在DMSO 中用叔醇钾则不到一分钟就完成了。

(2) 2-甲基-2-氯丙烷在水中主要生成叔丁醇的反应不受溶于水中的氟化钠的影响；但在 DMSO 中，氟化钠使 2-甲基-2-氯丙烷迅速形成 2-甲基-1-丙烯。

18. 当孟基氯在乙醇中加热，不加碱，产生3-孟烯（68%）和2-孟烯（32%），怎样解释这个事实？

19. 解释下列反应：

$CH_3CH_2CH(CH_3)S^+(CH_3)_2$与 C_2H_5ONa 和$CH_3CH_2CHBrCH_3$与 $(CH_3)_3CONa$ 的反应均生成3/1 的1-丁烯和2-丁烯。

20. 卤代烷按$E1$、E2、S_N1、S_N2 机理进行消除反应或亲核取代反应，这些反应途径间的竞争要受实验条件和试剂性质的影响。针对80% 甲醇和20% 水中的碘代烷与甲醇钠的反应，说明以下变化对E1 和S_N2 的反应速率的影响：

(1) CH_3O^-的浓度增加一倍；

(2) $R=CH_3$换成$R=C(CH_3)_3$；

(3) RCH_2I 换成RCH_2Cl。

再说明以下变化对E2、S_N2 反应间的竞争有什么影响？

(4) CH_3O^-的浓度增加一倍；

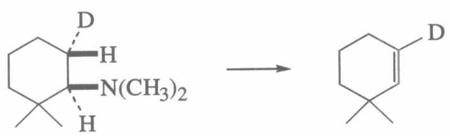
(5)$R=CHCH_2CH_3$换成$R=C(CH_3)_3$。

最后，假如把溶剂换成20% 甲醇和80% 水，则对S_N1 及S_N2 反应的竞争有什么影响？

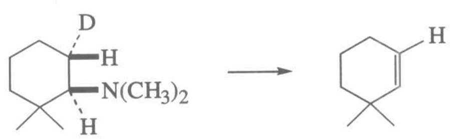
21. 如果用KOH/C_2H_5OH 溶液而不是用KOH/H_2O 溶液处理烷基卤时，则有利于烯烃的生成。你如何解释这一事实？

22. 完成下列转变：

(1)



(2)



第 4 章　加成反应

两个或两个以上的分子彼此结合生成单一分子的反应，称为加成反应。能够发生加成反应的基质通常是具有重键或小环的化合物。

4.1　碳-碳重键的加成反应

碳-碳重键包括碳-碳双键和碳-碳叁键。其结构特征是它们中的 π 键（π 电子云）容易发生极化，并且屏蔽碳原子和具有亲核性（碱性），所以它们的特征反应是由缺电子的试剂（如 E^+ 和 A·等）引发的亲电加成反应。在反应中，正性离子引发 π 键发生异裂，而游离基则引发 π 键发生均裂。前者一般在极性溶剂中发生（离子型反应），后者则在非极性中（特别是在光或热的存在下）发生（游离基型反应），两者在反应过程中都涉及不饱和键上的两个碳原子重新杂化（$sp^2 \rightarrow sp^3$ 或 $sp \rightarrow sp^2$）和形成稳定的加成产物。此外，当碳-碳双键和碳-碳叁键上键连强吸电子取代基时，也能被亲核试剂所进攻，尤其碳-碳叁键显得更占优势。

依据反应基质的结构、进攻试剂的性质和反应条件，碳-碳双键或碳-碳叁键上的加成反应可以有四种基本途径：亲电加成（electrophilic addition），可用 A_E 表示（A 代表加成，E 代表亲电）；亲核加成（nucleophilic addition），可用 A_N 表示（A 代表加成，N 代表亲核）；游离基加成（radical addition），可用 A_R 表示，(A 代表加成，R 代表游离基）协同亲电加成（concerted electrophilic addition)。

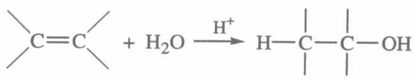
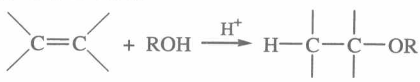
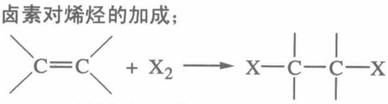
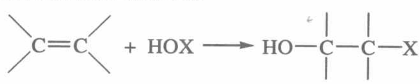
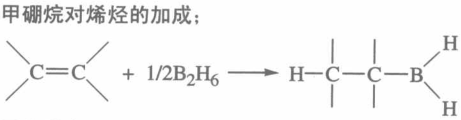
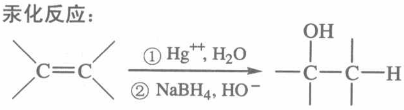
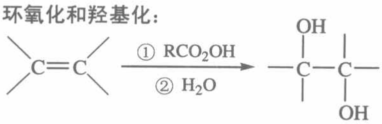
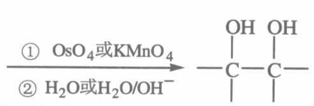
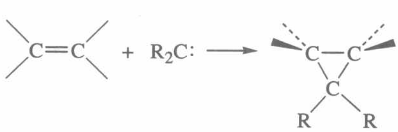
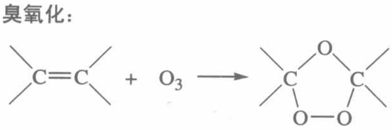
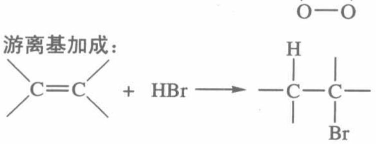
4.1.1 烯烃的离子型亲电加成反应 (electrophilic addition reaction of ionic type of alkenn)

烯烃的离子型亲电加成反应可以看作是一种酸碱反应，其中烯烃相当于碱，而亲电试剂则作为酸起作用。因此，一系列的质子酸以及Lewis 酸都具有向烯烃加成的能力，例如 HX、H_2SO_4、H_3O^+、X_2、HOX、ICl、BrCl（卤间化合物）、RCO_3H（环氧化）、R^+（聚合）等。表 4-1 总结了重要的烯烃亲电加成反应。

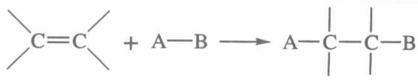
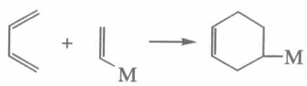
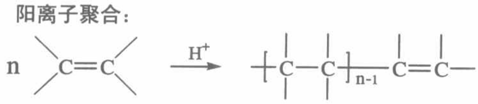
表4-1　C=C双键的亲电加成反应

反　　应	特　　点
HX 对烯烃的加成：  （X = Cl，Br，I）	具有区域选择性（Markovnikov 规则）；反式加成立体选择性

续表

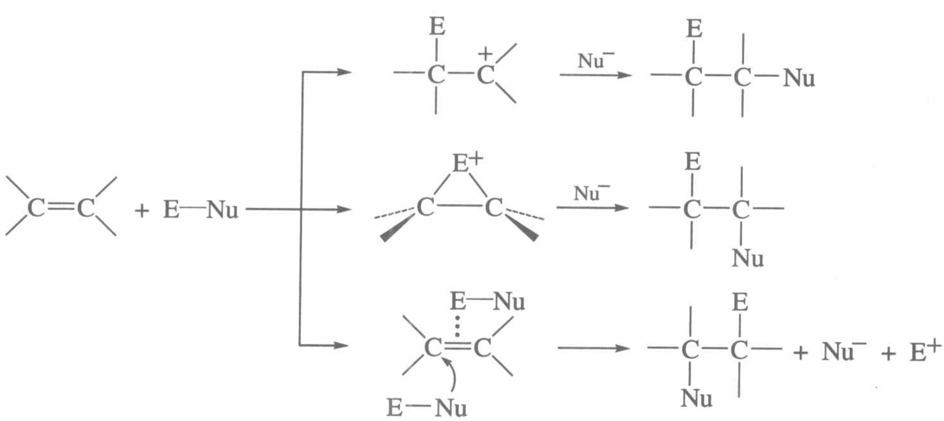
反　　应	特　　点
H_2SO_4 对烯烃的加成： 	具有区域选择性（Markovnikov 规则）
烯烃的水合： 	酸催化； 具有区域选择性（Markovnikov 规则）
醇对烯烃的加成： 	酸催化； 具有区域选择性（Markovnikov 规则）
卤素对烯烃的加成： 	邻基参与；反式加成；一般限于 Cl_2 和 Br_2
次卤酸对烯烃的加成： 	邻基参与；反式加成
甲硼烷对烯烃的加成： 	反 Markovnikov 规则；顺式加成
汞化反应： 	具有区域选择性（Markovnikov 规则）；反式加成立体选择性
环氧化和羟基化： 	环氧化顺式加成， 羟基化反式加成
	顺式加成
碳烯对烯烃的加成： 	限于原位产生且不能重排为烯的碳烯；单重态碳烯具有顺式加成立体选择性
臭氧化： 	1,3- 偶极加成
游离基加成： 	反 Markovnikov 加成，具有反式加成立体选择性或非立体选择性

续表

反　　　　应	特　　　点
 （$AB = Cl_2$、Br_2、$CHCl_3$、$CHBr_3$、CCl_4、CBr_4、HS、RSH 等）	
Diels-Alder 双烯合成：  （M=CHO，COOH，NO_2，CN等吸电子基）	协同反应，烯烃的双键碳上一般连有吸电子基
阳离子聚合： 	酸催化，具有区域选择性（Markovnkov 规则）

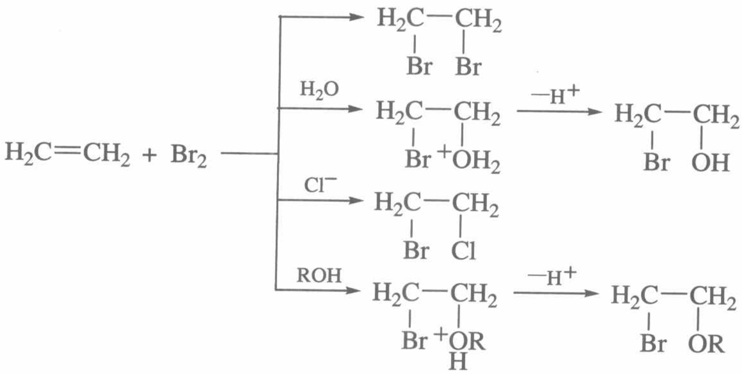
（1）亲电加成反应历程总述

烯烃的亲电加成反应的发生，通常是酸性试剂（带正电荷）或中性分子（偶极或诱导偶极的正端）首先进攻双键碳原子并与 π 电子形成络合物，即 π 络合物，或称电荷转移络合物(charge transfer complex，电子从一个电子给予体转移到另一个电子接受体所形成的络合物)后，缓慢地重排为碳正离子中间体或环型鎓离子（或称“桥”离子）中间体，然后存在于反应体系里的亲核组分（负离子）再与碳正离子或环型鎓离子快速结合而形成产物：



上述包含两步反应的亲电加成反应历程可通过下列实验事实得到佐证：溴与乙烯在干燥的四氯化碳中反应很慢，但加入少量的亲电物质（溶剂如水或催化剂如三氯化铝、三氟化硼等）或在普通玻璃容器（极性介质）中反应则迅速进行，从而证明卤素与烯烃的加成是离子型反应；在反应的第二步，如果有其他亲核体Y:或 Y^- 存在时，可以与 Nu^- 竞争第一步反应所产生的正离子，例如在溴与乙烯的加成反应中，当存在水、氯化钠或醇时，则包含下列几

种相互竞争的反应：



上述混合加成物的生成，说明烯烃的亲电加成反应是分步进行而不是一步历程，否则Y: 或 Y^- 是没有机会加上去的。实验表明，非1,2-二溴乙烯产物并不是Y:或 Y^-对首先生成的1,2-二溴乙烷的亲核取代，因为在该反应条件下，非1,2-二溴加成产物的生成速率要比亲核取代快得多。

烯烃的亲电加成反应大多数都是反式加成 (anti addition)。

（2）质子酸和水对烯烃的加成

(A) 双分子亲电加成反应历程（mechannism of bimolecular electrophilic addition reaction）

质子酸HZ 和H_2O 对烯烃的加成反应是通过碳正离子中间体分步进行的离子型亲电加成反应。此类反应的速率控制步骤涉及基质和试剂两种分子，在动力学上表现为二级反应，即对烯烃为一级，对亲电试剂为一级：

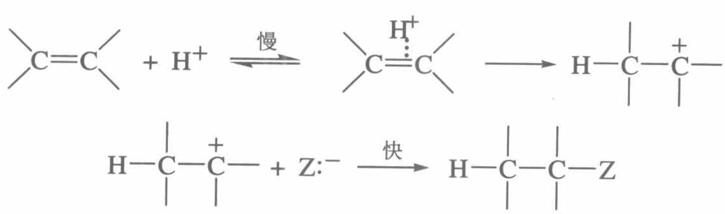
$$\text{速率} = k[\text{烯烃}][\text{HZ 或 } H_2O]$$

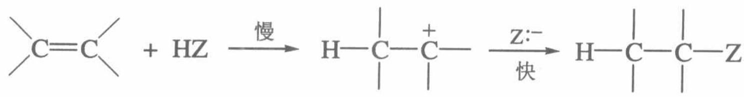
这种加成反应称为双分子亲电加成，通常用A_E2 表示（A 代表加成，E 代表亲电，2 代表双分子）。在这类反应中，首先是试剂的亲电部分进攻双键中的 π键形成电荷转移络合物后异裂为碳正离子中间体，这是反应速率的控制步骤，随后是试剂的亲核部分与生成的碳正离子中间体快速结合：

$$HZ \rightleftharpoons H^+ + Z^-$$

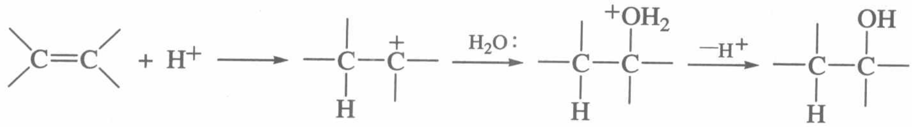
$$HZ = HCl,\ HBr,\ HSO_4^-,\quad H_3O^+$$

$$Z^- = Cl^-,\ Br^-,\ I^-,\ H_2O$$

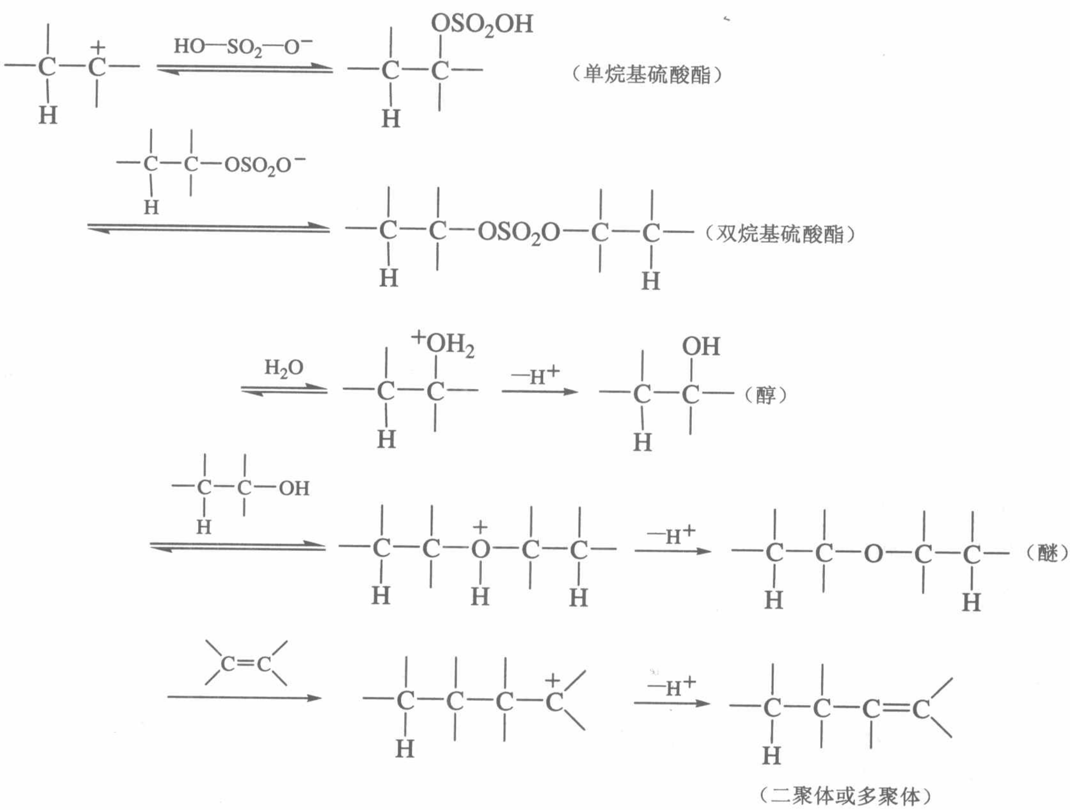


或 

在烯烃与HX 的加成反应中生成卤代烷，而在烯烃与硫酸的加成反应中则产生单烷基硫酸酯。然而，水不能按上述方式单独对烯烃加成（这是由于它的酸度太低之故），但是只要有质子源（即强酸），加成还是易于进行的，这一过程是直接发生的，并不通过酸的酯：

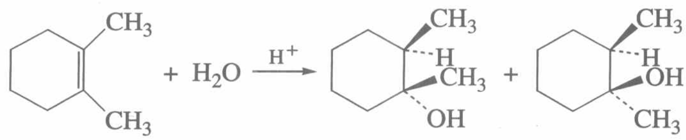


与前面反应一样，存在于反应体系中的其他试剂，诸如用作催化剂的酸的共轭碱，已形成的醇乃至尚未转化的烯烃，均能与碳正离子中间体发生反应。例如，用硫酸水溶液处理烯烃时，就发生如下的竞争反应：



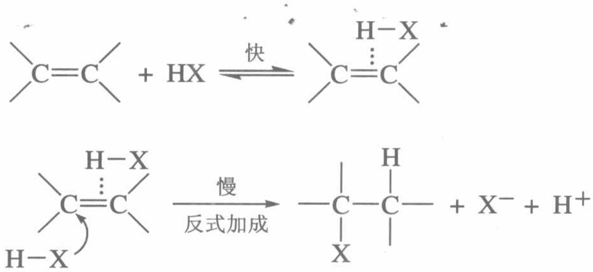
如果使用高浓度且大量的酸，有利于酯的形成；而在酸比较稀的情况下，直接的水合是主要反应，但醚总是作为副产物而产生。

按照碳正离子中间体进行的双分子亲电加成反应，由于碳正离子为平面构型，因此通常不具有立体选择性。例如，顺-1,2-二甲基环己烯的酸性水合反应，生成大约等量的顺、反异构体：

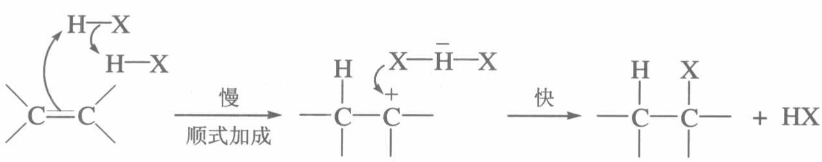


（B）三分子亲电加成反应历程和立体选择性

近年来，关于HCl 或HBr 对烯烃（或炔烃）的亲电加成反应的动力学研究结果表明，HX 对烯烃的亲电加成反应是有第三个分子（HX）参与的三级反应过程，即谓三分子亲电子加成反应（termolecular electrophilic addition reaction），用A_E3 表示（A 代表加成，E 代表亲电，3 代表三分子）。在这类反应中，反应速率的控制步骤涉及三个分子的碰撞，动力学测定对试剂为二级，对基质为一级，其反应历程可能是烯烃先与一分子HX（表现亲电性）快速络合（平衡），然后第二分子HX（表现亲核性）提供X^-而完成加成反应（反应速率控制步骤）：

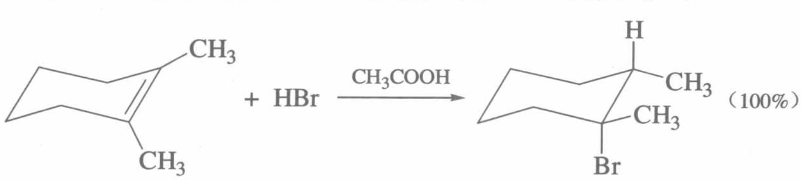


或



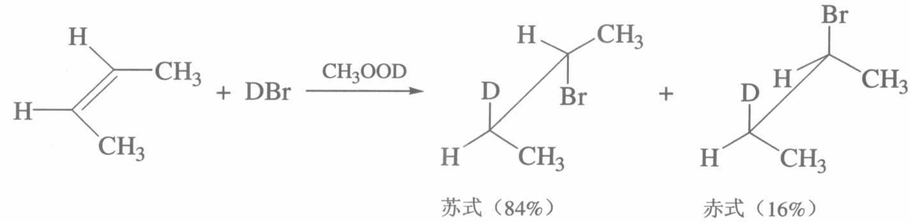
事实上，三分子反应是很少见的。动力学研究表明，在HX 中只有HCl 和HBr 与烯烃的加成表现为三级动力学，即速率= k[烯烃][HX]^2 。

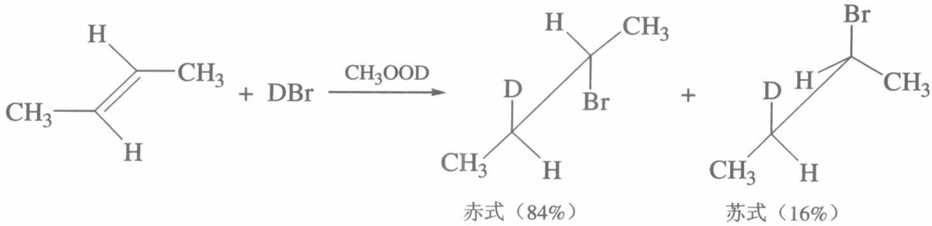
实验表明，HX 对非共轭的烯烃（空间阻碍小的烷基取代烯烃）的加成，是在烯烃与提供质子的HX 加成的同时，另一分子HX 从反面进攻另一双键碳原子，从而显示了反式加成的立体选择性。该反应为X^-（第二分子HX 或外加的卤化物盐）所催化，是HX 与X^-对 重键进行协同进攻的结果。如果反应体系中有过量的X^-，则能最大限度地减少溶剂对重键加成的竞争。例如，1,2-二甲基环己烯与 HBr 的加成得到 100% 的反式产物：

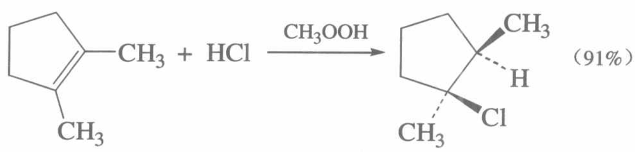


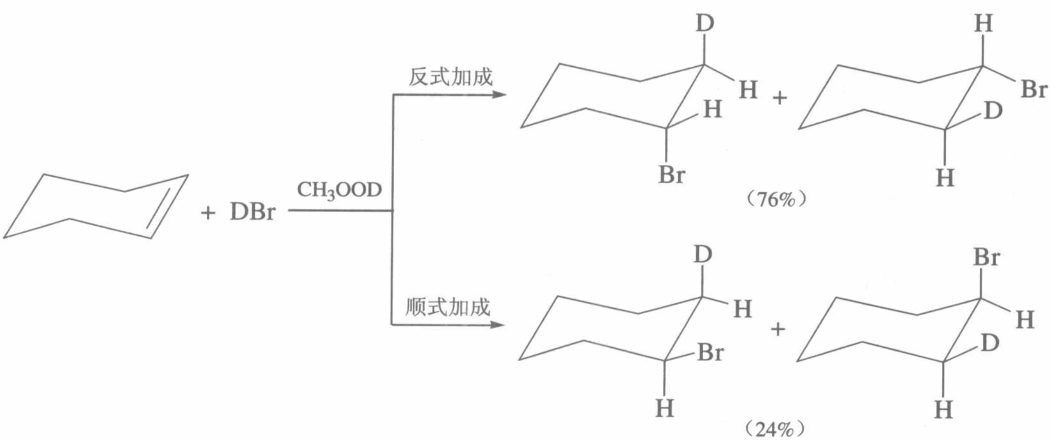
顺和反-2 -丁烯、环己烯、环戊烯、1,2 -二甲基环戊烯、3-己烯等与HX 的加成均具有反

式加成立体选择性：



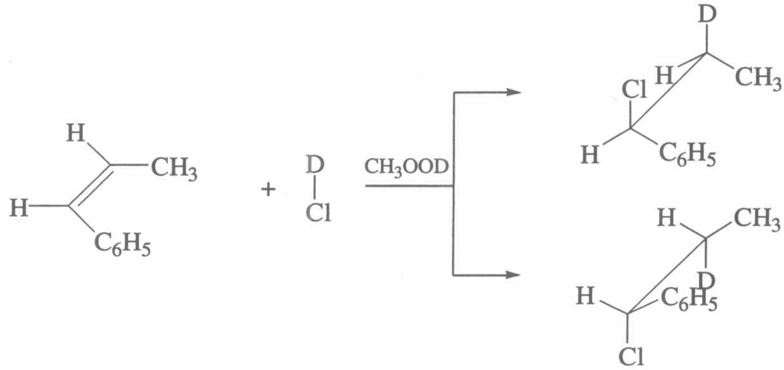




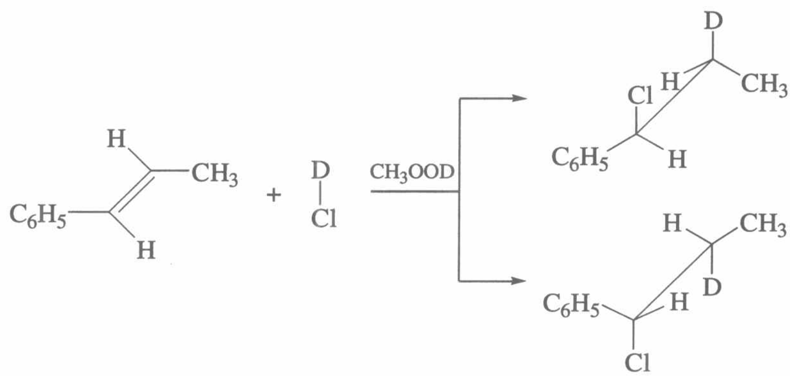


上述反应中包括的CH_3COOH 及CH_3COOD 分子是在极性过渡状态的近邻提供一个较强的极性环境。

HX 对经质子化作用能产生比较稳定的碳正离子中间体的共轭烯烃，如苄基烯或烯丙基烯的离子型亲电加成反应，其立体选择性将发生重大变化，而通常具有顺式加成(syn addition) 立体选择性。例如，1-苯基丙烯的顺反异构体分别与DCl 加成时，各自得到外消旋体。然而，顺式异构体主要生成赤式构型的DL 对（如果为反式加成，则生成苏式DL 对），反式异构体主要生成苏式构型的 DL 对（如果为反式加成，则生成赤式 DL 对）：

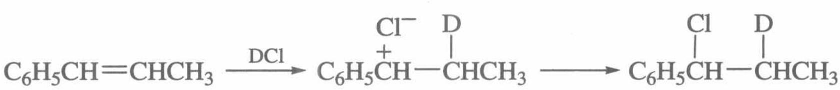


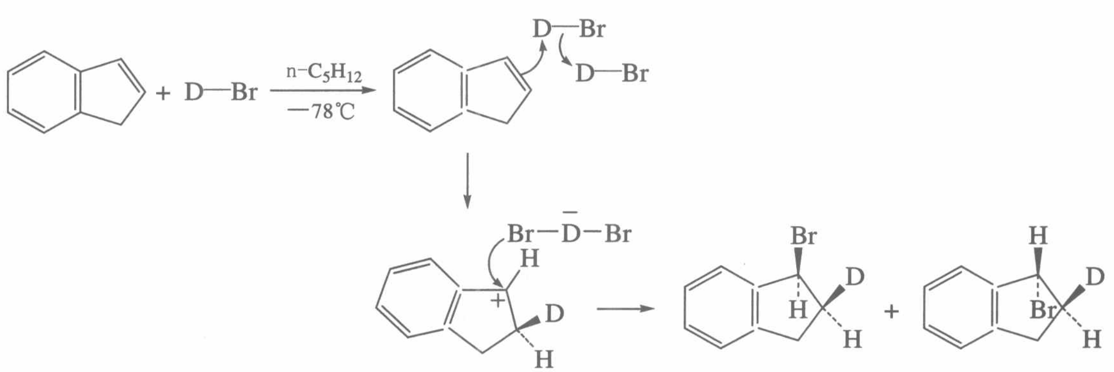
DL（赤式）



DL（苏式）

这种顺式加成立体选择性，其历程可能是被苯环稳定的碳正离子中间体在第二分子DCl与其作用之前便与Cl^-（或缔合的Cl^-）形成离子对，在C—D键形成的同时，Cl^-便连接到碳正离子中心，因而导致顺式加成。



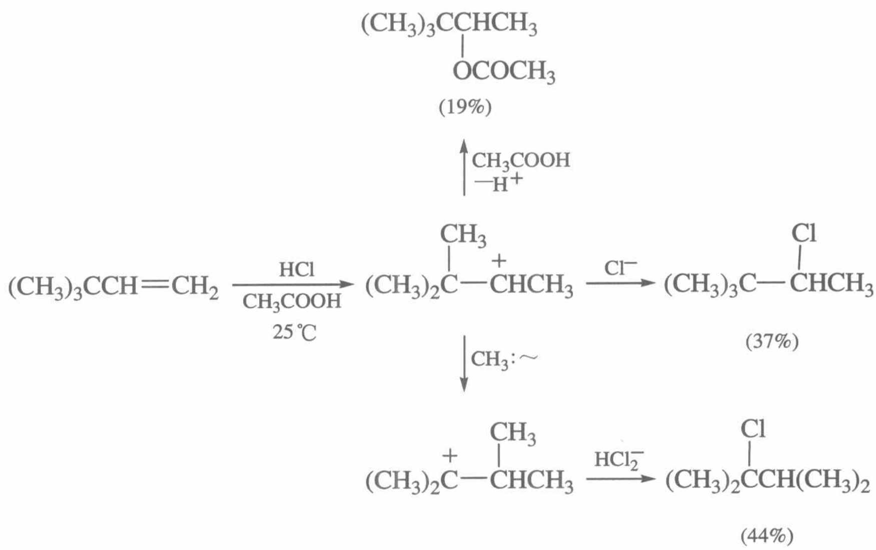


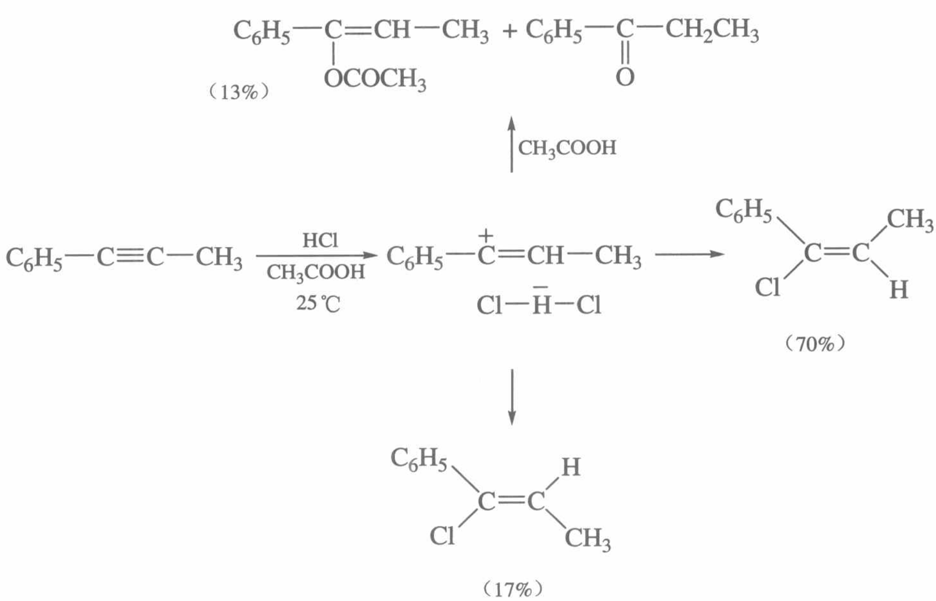
（80%）　　（20%）

总之，卤化氢对烯烃亲电加成反应的立体选择性是可变的，它与反应物的结构、试剂及溶剂的性质、反应温度等因素密切相关。

（C）亲电加成反应中的碳正离子重排

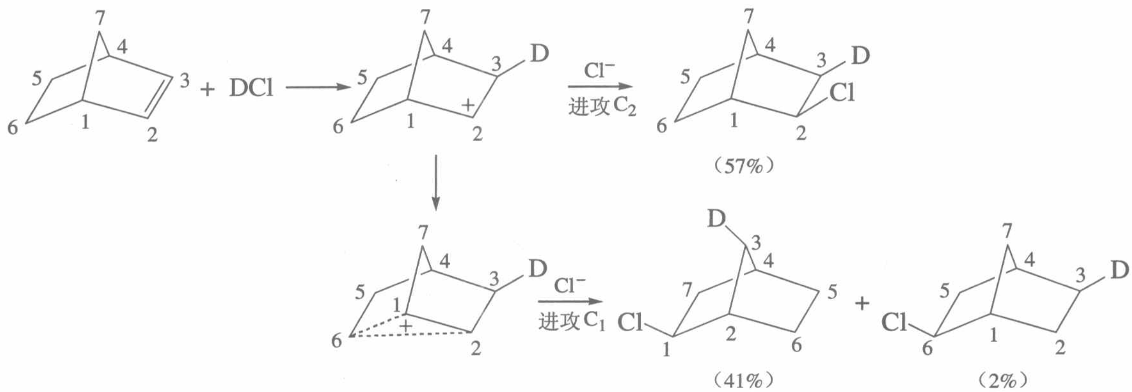
在像上述出现碳正离子中间体的亲电加成反应（双分子或三分子亲电加成）中，根据亲核取代反应的经验，如果在具有潜在亲核性溶剂中进行，则通常含有一个溶剂的竞争反应；当产生的碳正离子中间体能通过氢或碳的迁移产生一个更稳定的碳正离子时，则常伴有重排作用的发生。例如：





降冰片烯与HCl 的加成反应，得到外型加成产物。实验证明，大约有一半量产物是通过

重排过程形成的，并且亲核试剂由外侧进攻比由内侧进攻更占优势（因为“桥连”屏蔽了正离子的反面）：

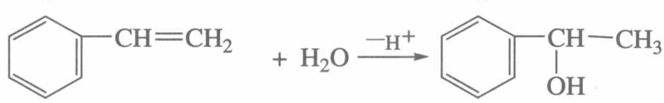


（D）亲电加成反应取向

当质子酸、水、卤间化合物等不对称试剂与不对称烯烃进行亲电加成时，具有区域选择性（regioselective），即反应按照 Markovnikov 规则进行。例如：

$$CH_3-CH=CH_2 + HBr \longrightarrow CH_3-CH(Br)-CH_3$$

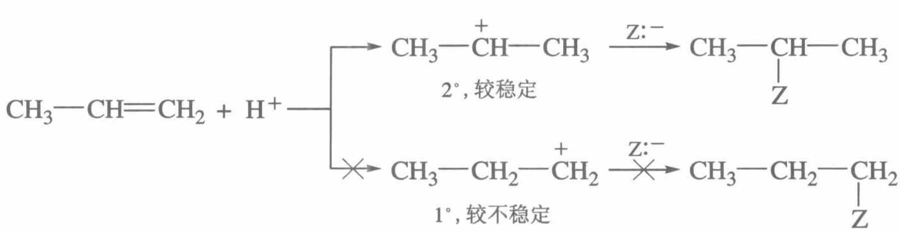
$$CH_3-C(CH_3)=CH_2 + HOSO_2OH \longrightarrow CH_3-C(CH_3)(OSO_2OH)-CH_3 \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3COH$$



$$CH_3-C(CH_3)=CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3-C(Cl)(CH_3)-CH_3$$

$$CH_3-C\equiv CH + HCl \longrightarrow CH_3-C(Cl)=CH_2$$

上述亲电加成反应的选择性，可用在反应过程中生成的碳正离子中间体的稳定性来解释，即越是稳定的碳正离子，相应的过渡状态所需的活化能越低，也越容易生成。例如，在丙烯与质子酸的加成反应中，有两种可能的加成取向而生成两种可能的碳正离子中间体：



由于异丙基碳正离子中两个甲基的供电子诱导效应和超共轭效应造成其所带正电荷比正丙基碳正离子更分散，从而使异丙基碳正离子具有较低的活化能，因而比较稳定，容易生成（见图 4-1）。事实上，上述反应几乎是 100% 地经由异丙基碳正离子中间体进行的。

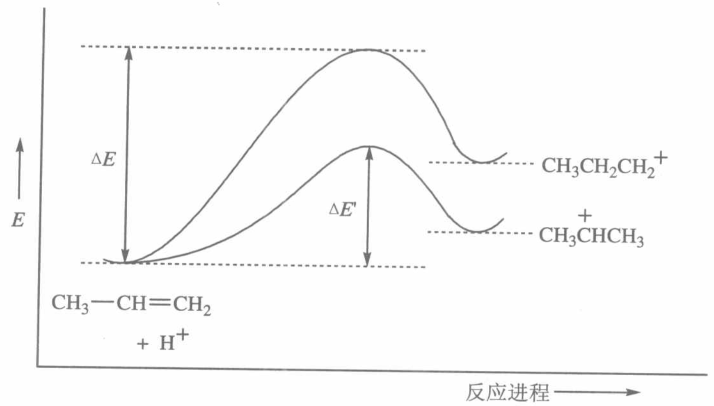
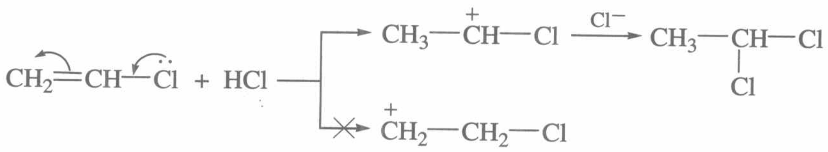


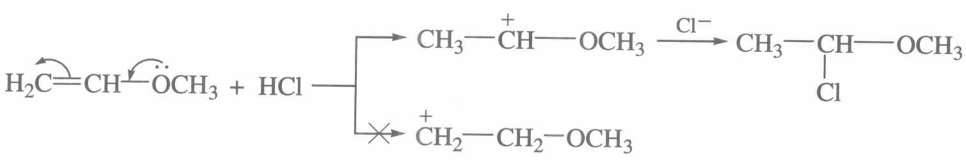
图 4-1　说明碳正离子形成的能量曲线

当生成的两种碳正离子的稳定性相差不大时，得到混合加成产物，例如：

$$CH_3CH_2—CH═CH—CH_3 + HCl \longrightarrow \underset{\text{（主要产物）}}{CH_3CH_2—CH_2\underset{}{\overset{Cl}{\overset{|}{C}}}HCH_3} + CH_3CH_2—\overset{Cl}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

双键碳原子上连有X、O、N 等具有未共享电子对的原子或基团，例如OH、OR、OCOR、NH_2、NHR、NR_2、NHCOR 等的烯烃（或炔烃）的衍生物，在与不对称试剂进行亲电加成时，仍然按 Markovnikov 规则进行。例如：

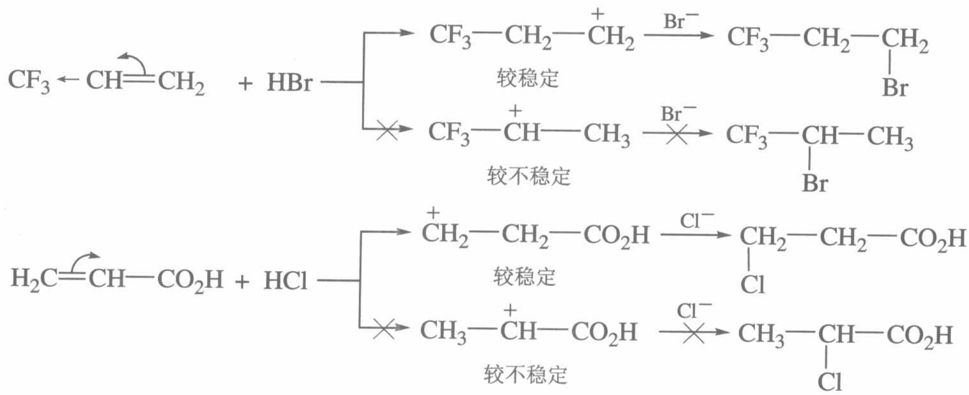




这是由于Cl、O 或N 原子的诱导效应（$-I$）虽然使亲电试剂接近C_2比接近C_1在能量上较为不利，但在反应进行中烯烃衍生物分子按箭头所示的方向极化，并且杂原子的$+C$效应补偿了它的$-I$效应，同时也稳定了按Markovnikov 加成规则生成的碳正离子中间体，因而动态因素决定了亲电加成反应的取向。

如果双键碳原子上键连强吸电子基，如CF_3、COOH、CN、$(CH_3)_3N^+$、NO_2等时，则加成反应的取向是反Markovnikov 规则的，因为按反Markovnikov 规则的方式进行加成可以生

成相对稳定的碳正离子中间体，例如：



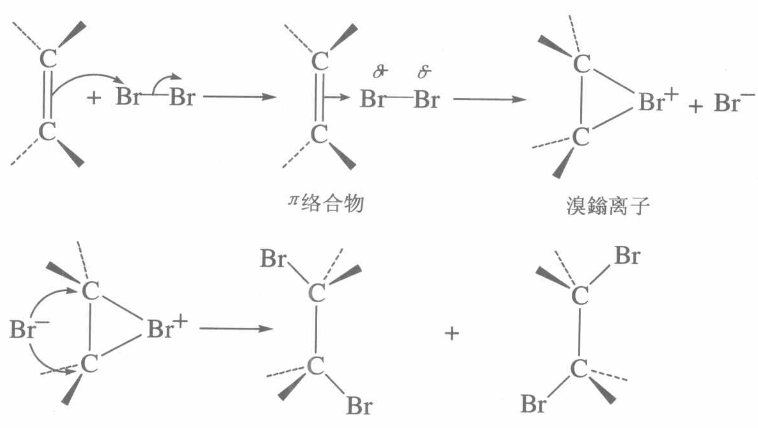
由于A_E2反应历程的决定速率步骤是生成碳正离子中间体，所以不对称的试剂与不对称的烯烃（炔烃）的亲电加成取向决定于在反应过程中生成的碳正离子中间体的相对稳定性。

（3）卤素对烯烃的加成

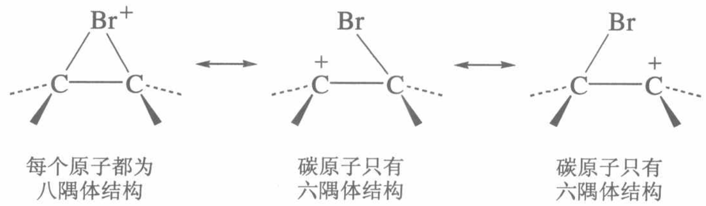
卤素（通常是氯和溴）对烯烃双键的加成是烯烃的特征反应。溴在四氯化碳、氯仿、醋酸等溶液中与烯烃反应，生成1,2－二溴化物，并且是定量的，为检验C═C双键的简便而又迅速的方法，甚至还可以用来纯化烯烃（生成的二溴化物易于提纯，用锌粉或碘化钾在丙酮中处理又能重新裂去卤素）。氯与烯烃发生反应生成1,2–二氯化物。与碘的相应反应生成对热不稳定的1,2－二碘化物。

（A）反应历程

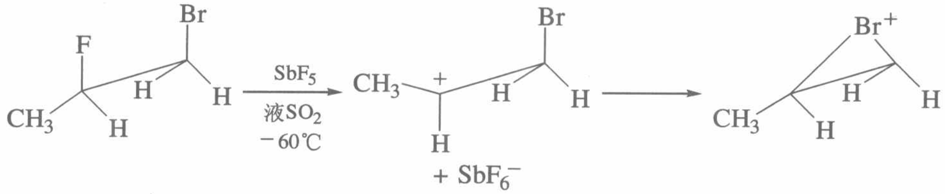
动力学研究结果表明，卤素对烯烃的加成为二级反应，即按A_E2历程进行。例如，溴对烯烃的加成，其反应历程可以认为首先是通过外界电场（极性溶剂或亲电催化剂或双键π电子等）极化了的溴分子的正端对双键的亲电进攻，经π络合物后异裂成三元环型正离子中间体——溴鎓离子，然后是掉下来的溴负离子（或外来的亲核体）从中间体正性溴离子的反面与原来双键碳原子之一结合而得反式加成产物。在各种情况下，最初的溴鎓离子都是卤素从空间位阻较小的一侧进攻双键所产生的：



实验表明，简单和非共轭的烯烃与卤素的加成反应，包含一个导致卤原子反式立体专一性加成的共价卤鎓离子中间体（通过分子内卤素暂时的亲核取代），但是有稳定邻近碳正离子的取代基如芳基（即共轭烯）存在时，则增加中间体碳正离子的特性：

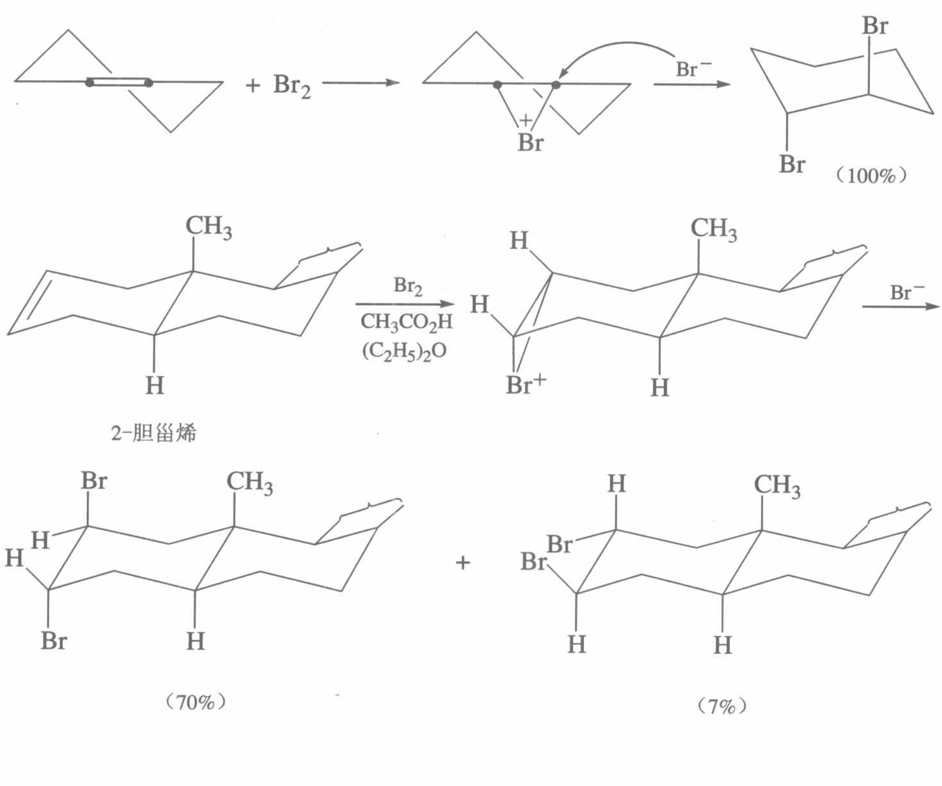


溴鎓离子中间体的存在核磁共振谱已有证明，例如1-溴-2-氟丙烷在液态二氧化硫中于 −60 ℃时加入五氟化锑后，核磁共振谱已观察到了溴鎓离子的存在：

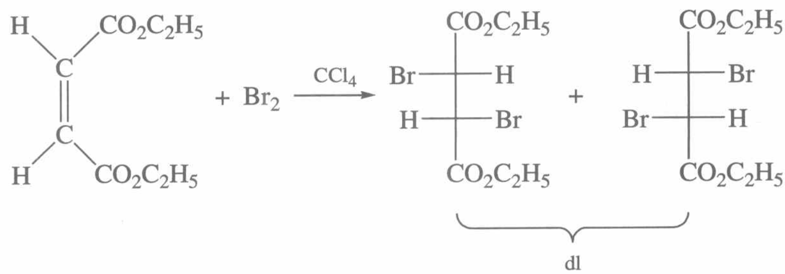


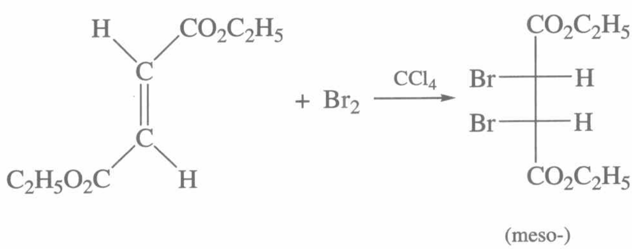
（B）卤素对烯烃加成的立体化学

环型卤鎓离子历程的重要特征是反应具有高度的反式加成立体选择性和反式加成立体专一性。例如，溴对在构象上有刚性的环己烯类进行加成，得到的主要产物是反式双轴向（二直立键）二溴化物。例如：

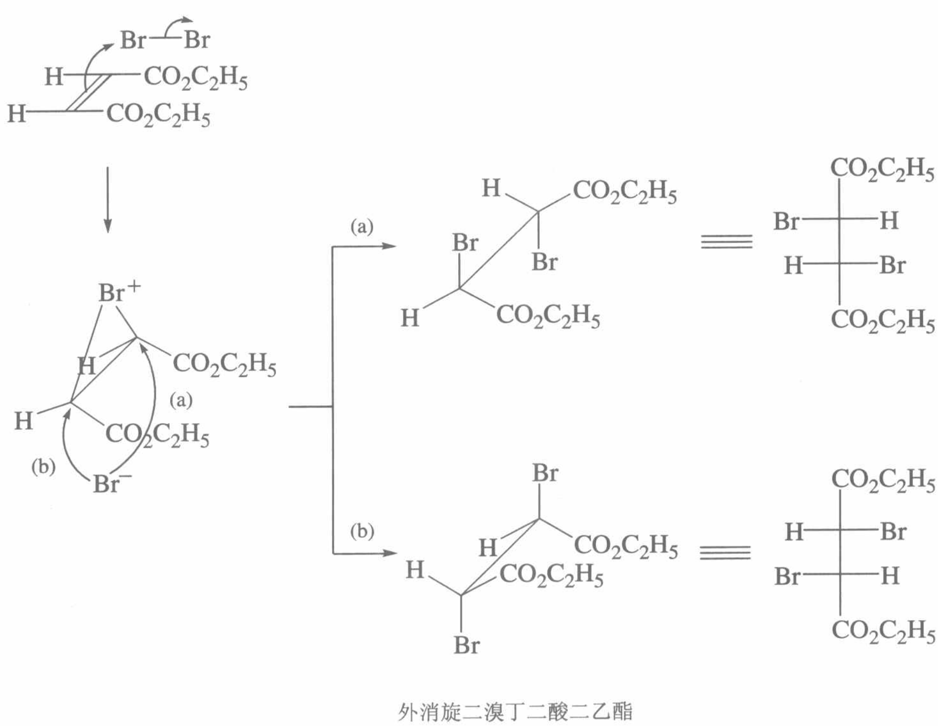


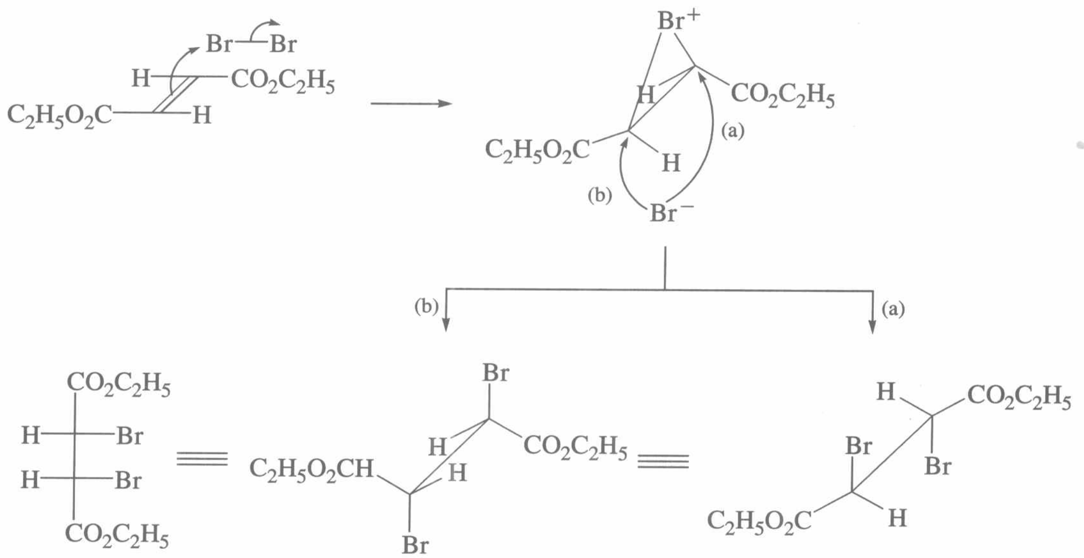
再如，在四氯化碳中用溴处理顺丁烯二酸二乙酯时，只分离出外消旋二溴化物；而在同样的反应条件下，反丁烯二酸二乙酯则只产生内消旋二溴化物，两者都是反式加成立体专一性产物：





上述反应结果，显然是在反应过程中经过溴鎓离子中间体：

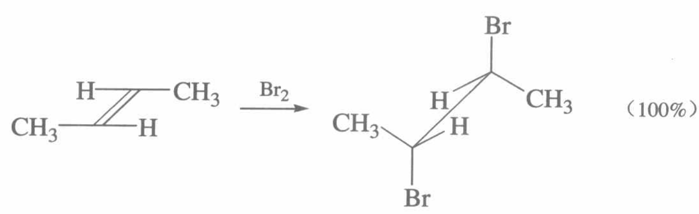


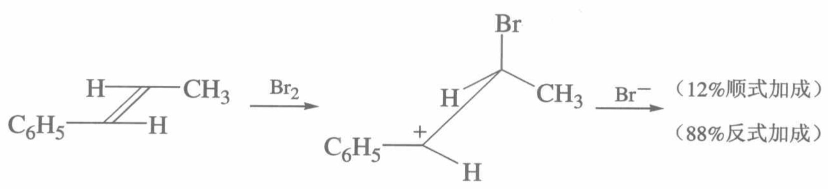


内消旋二溴丁二酸二乙酯

由于正性的溴离子“锁住”了中间体的构型，故导致溴负离子只能从反面进攻而保留了初始化合物的构型。

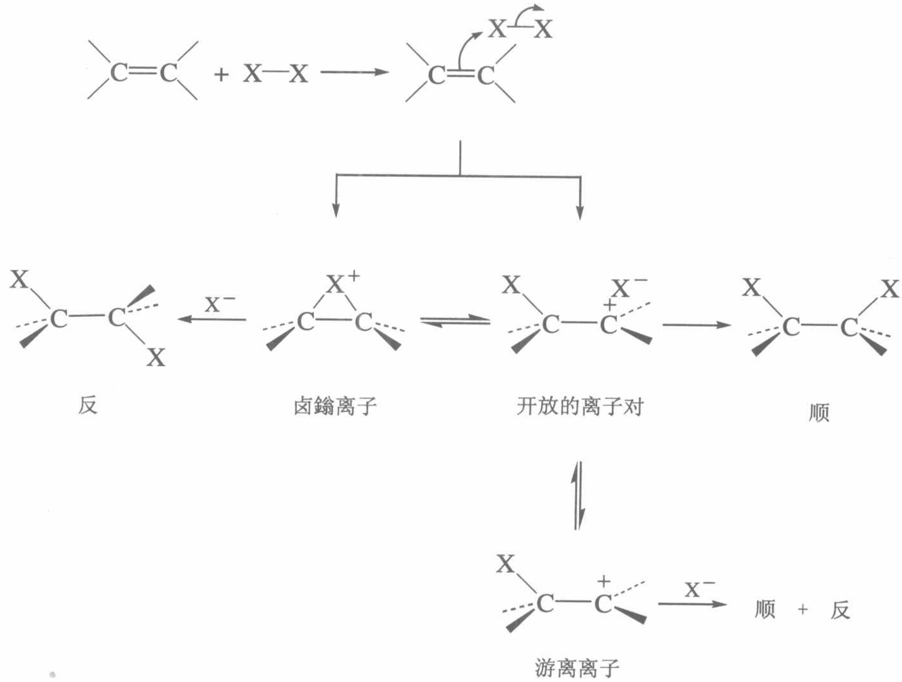
立体化学研究表明，在一定的反应条件下，卤素对双键加成的反式立体选择性的程度依赖于卤鎓离子中间体与其相应的碳正离子中间体的相对稳定性。例如，溴对反-2-丁烯的加成具有100%的反式加成立体选择性，而溴对反-1-苯丙烯的加成其反式加成立体选择性则要小得多（88%）：



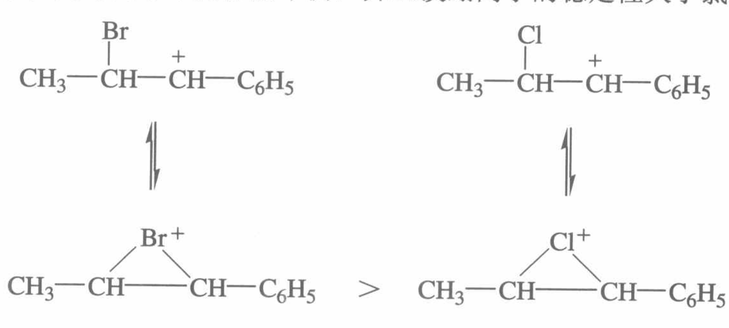


这是因为反-1-苯丙烯生成一个离域稳定的苄基型碳正离子中间体，增加了开放的离子对的趋势，因而导致反式加成立体选择性的降低。相对于溴鎓离子中间体来说，增加溶剂的极性和溶剂化能力，能提高碳正离子中间体的稳定性，从而降低反式加成立体选择性。当碳正离子中间体变得越稳定时，生成游离碳正离子的离解步骤就越增强，这时反式加成与顺式加成

的比率在很大程度上将受到产物的相对稳定性的制约。



由于氯的电负性比溴大，半径比溴小，因此它的孤电子对较难共享（增大三元环的张力而不稳定），故氯对一些双键加成的立体选择性低于溴对双键的加成。例如，溴和氯分别对反-1-苯丙烯加成时，所得反式加成产物分别是88% 和45%。这种反应结果是由于在反应体系中，存在碳正离子和卤鎓离子中间体的平衡，并且溴鎓离子的稳定性大于氯鎓离子之故。



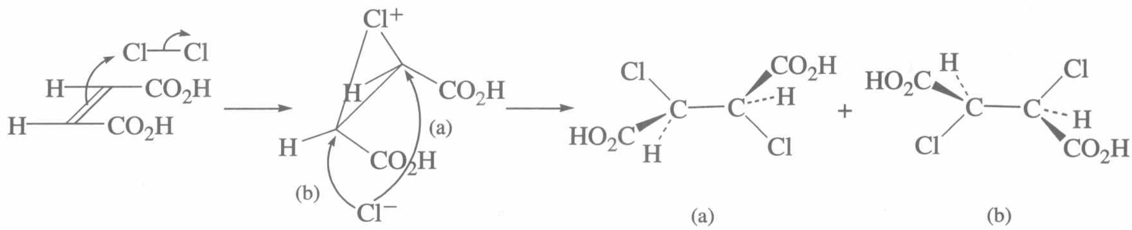
稳定性

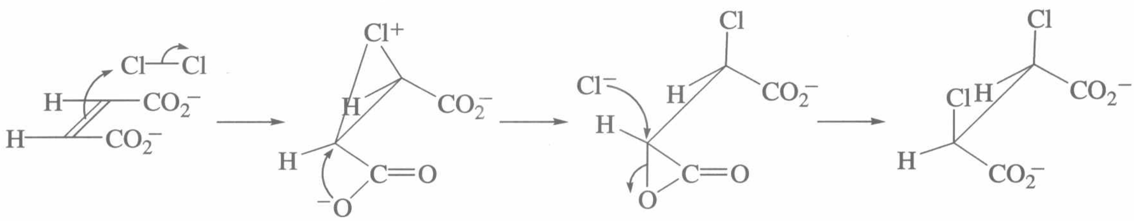
因此，保留构型的作用，随着鎓离子的极化度而增强：

$$H < Cl < Br < I$$

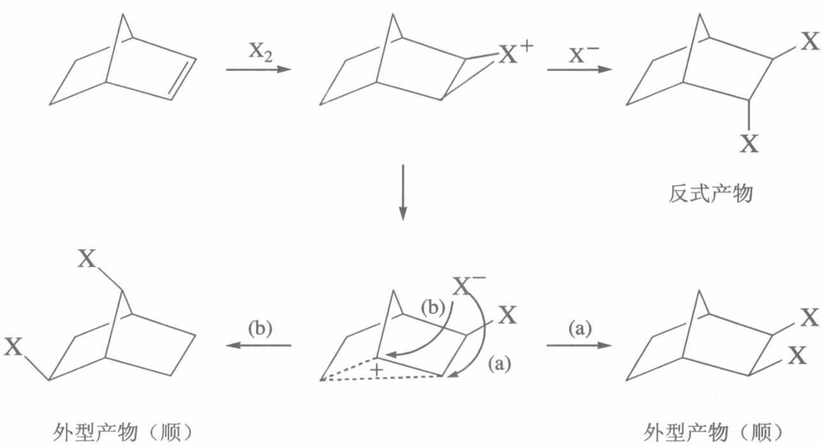
也有实验证明，在卤鎓离子的开环反应中，如果存在邻基参与作用，则导致顺式加成立体选择性。例如，顺丁烯二酸与氯加成生成反式加成产物，而顺丁烯二酸钠盐则生成顺式加

成产物：

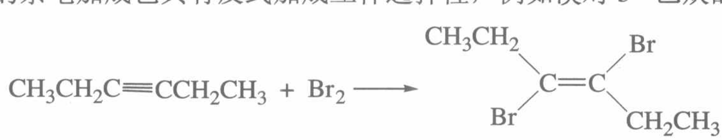




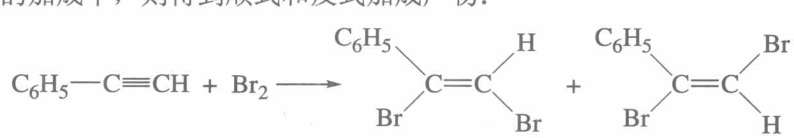
又如，降冰片烯与X_2的加成除生成反式加成产物外，还生成顺式加成产物，后者是σ-键参与的结果。



卤素对炔键的亲电加成也具有反式加成立体选择性，例如溴对 3-己炔的加成：



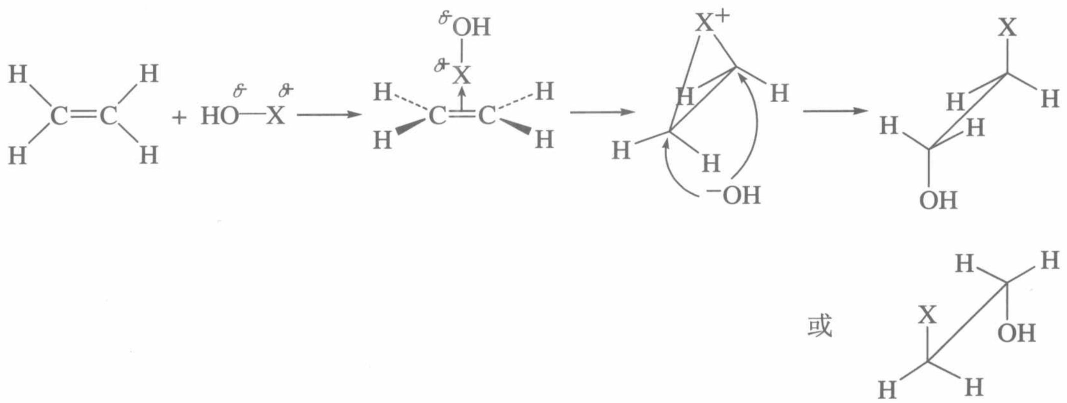
但在对苯乙炔的加成中，则得到顺式和反式加成产物：



（4）次卤酸对烯烃的加成

次卤酸对烯烃的亲电加成反应历程与HZ 对烯烃的亲电加成反应不同。由于次卤酸是一

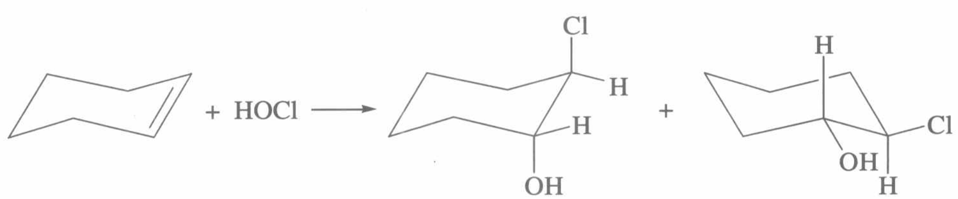
种较弱的酸，很难离解出 H^+，因此反应的开始是通过 HO—X 键的极化与双键形成 π 络合物，后者随即转变成卤鎓离子，然后是OH^-或水分子从反面与两个双键碳原子中的任一个结合而得到反式加成产物卤代醇。例如，乙烯的次卤酸化反应：



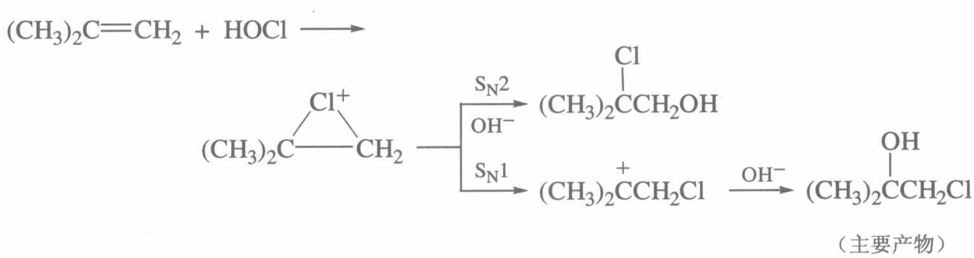
丙烯与次溴酸加成时，1-溴-2-丙醇是主要产物：

$$CH_3—CH═CH_2 + HOBr \longrightarrow CH_3—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}—CH_2Br$$

环己烯与次卤酸加成只得到反式异构体：



次氯酸对异丁烯加成时，OH^-的进攻存在位阻现象，但同时也增加了氯鎓离子开环时碳正离子的稳定性，因而在开环的一步不仅得到S_N2 取代产物，而且还得到S_N1 取代产物：



可以看出，上述反应具有典型的碳正离子的特性。

（5）影响亲电加成反应活性的因素

烯烃的亲电加成可以看作是一种酸碱反应，因而烯烃的碱性即双键碳原子上电子密度越高（亲核性越强），亲电试剂的酸性越强（更确切地说，亲电性越强），则亲电加成反应便越容易进行。从亲电加成反应中生成的正离子中间体（碳正离子或鎓离子）及前于中间体的过渡状态生成的难易，也得出同样的结论。因此，凡是具有+*C* 或+*I* 效应的供电子取代基都使

烯烃的亲电加成反应活性增大，因为它们增加了双键碳原子上的电子密度，同时也稳定了反应中生成的正离子中间体（降低活化能）。反之，凡是具有$-C$或$-I$效应的吸电子取代基，都使双键碳原子上的电子密度降低，同时也使生成的正离子中间体不稳定（增高活化能），故使其反应活性下降，如表4-2所示。如果这样的吸电子基较多，并且吸电子效应较强，如$F_2C{=}CF_2$、$(NC)_2{=}C(CN)_2$，则亲电加成反应不能进行，相反却较容易发生亲核加成。

表4-2　Br_2与烯烃亲电加成的相对速率（在CH_2Cl_2溶液中，-78 ℃）

烯　　烃	$K_{相对}$	烯　　烃	$K_{相对}$
$CH_2{=}CH_2$	1.00	$CH_3CH{=}CH_2$	2.03
$CH_2{=}CH-COOH$	0.03	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	5.53
$CH_2{=}CH-Br$	0,04	$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	10.40
$CH_3CH{=}CHCOOH$	0.26	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	14.00

$$H_2C{=}CH{-}Cl \approx H_2C{=}CH{-}CO_2H < H_2C{=}CH_2 < H_2C{=}CH{-}R$$
$$< H_2C{=}CR_2 < R{-}CH{=}CH{-}R < R_2C{=}CR_2$$

从表4-2中可以看出，逐步引入烷基而增加的供电子性所观察到的反应速率的提高，似比预期的为小，这是因为取代基的增多，增加了过渡状态的空间效应（拥挤），使其能量增高之故。

对于一个特定的烯烃，亲电试剂的活性随其酸性或亲电性的增强而增大，例如卤化氢的活性次序是：

$$HI > HBr > HCl > HF$$

卤素的活性次序与它们的电负性大小相一致：

$$Cl_2 > Br_2 > I_2$$

对于卤间化合物，极性大的其活性也大：

$$ICl > IBr > I_2\ ,\quad BrCl > Br_2$$

除上述两种因素影响亲电加成反应活性外，溶剂极性的大小对亲电加成反应的活性也有一定的影响。一般情况是溶剂的极性大，可提高反应速率，因为烯烃的亲电加成反应为离子型反应，因而极性大的溶剂对正离子中间体具有稳定作用。

此外，亲电性的催化剂如$AlCl_3$、$ZnCl_2$和BF_3等也能使亲电加成反应活性进一步增强。

（6）其他亲电加成反应

（A）硼氢化反应

硼氢化物如甲硼烷（BH_3）或烷基甲硼烷也是一种亲电试剂，它们与双键的加成反应称为硼氢化反应，其通式可表示如下：



甲硼烷非常活泼，通常以二聚体$(BH_3)_2$或B_2H_6的形式存在，可由$NaBH_4$与$(C_2H_5)_2O^+BF_3^-$作用得到：

$$3NaBH_4 + 4BF_3 \xrightarrow{(C_2H_5)_2O} 2B_2H_6 + 3NaBF_4$$

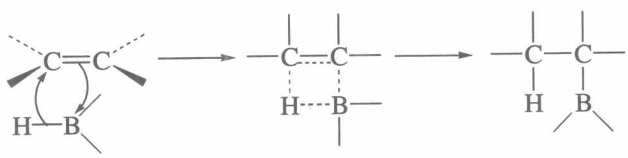
乙硼烷与烯烃在乙醚中（离解出甲硼烷并与乙醚溶剂络合）加成是分步进行的，例如乙烯与$(BH_3)_2$的加成反应，首先生成的$CH_3CH_2BH_2$再继续与乙烯反应直至生成三乙基硼烷：

$$H_2C{=}CH_2 + \frac{1}{2}(H{-}BH_2)_2 \longrightarrow CH_3CH_2BH_2$$

$$H_2C{=}CH_2 + H{-}BHCH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3CH_2)_2BH$$

$$H_2C{=}CH_2 + H{-}B(CH_2CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3CH_2)_3B$$

硼氢化反应与普通的亲电加成反应不同，它在反应过程中不生成碳正离子中间体，而是经过一个四元环过渡状态。反应的发生是缺电子的硼作为亲电试剂首先进攻双键的π电子，并与最能使π电子转移到它的空轨道中去的那个双键碳原子结合；与此同时，硼烷中的一个氢带着一对电子转移到另一个双键碳原子上：



这个反应最初的袭击不是发生在一个双键碳原子上，而是同时发生在两个碳原子上，所以是一个协同亲电加成反应。

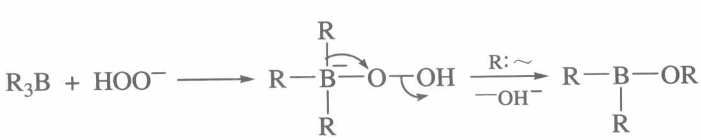
不对称烯烃进行硼氢化反应时具有高度的加成择向性，即硼加到含氢较多的双键碳原子上（反 Markovnikov 规则）。例如：

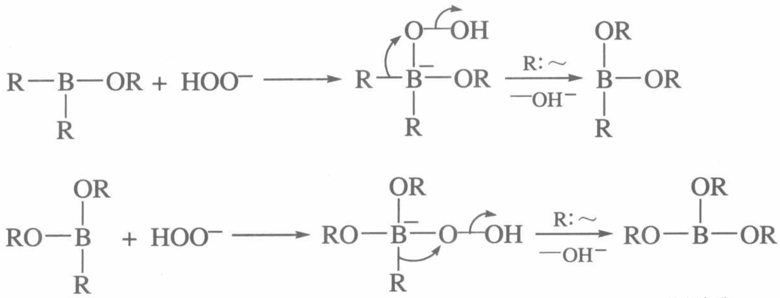
$$3CH_3CH_2CH{=}CH_2 + \frac{1}{2}(BH_3)_2 \longrightarrow \begin{cases} (CH_3CH_2CHCH_2)_3B \text{（93\%）, 其中 CH 上连 H} \\ (CH_3CH_2CH)_3B \text{（7\%）, 其中 CH 上连 } CH_2{-}H \end{cases}$$

三烷基硼烷用过氧化氢的碱溶液处理时，可被氧化（H_2O_2促使C—B键裂解）和水解生成相应的醇：

$$(RCH_2CH_2)_3B \xrightarrow[NaOH,H_2O]{H_2O_2} 3RCH_2CH_2OH + B(OH)_3$$

其反应历程表示如下：



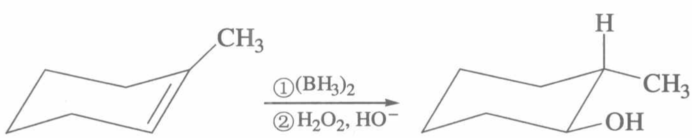


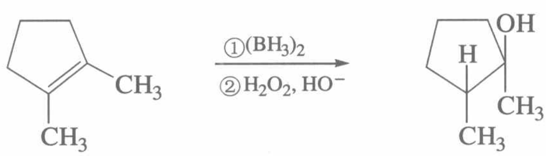
硼酸酯

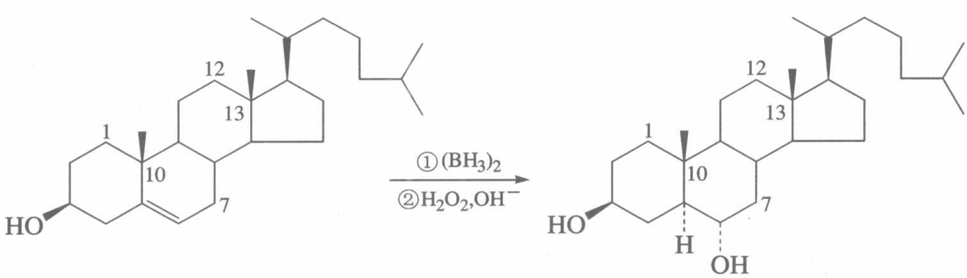
$$(RO)_3B \xrightarrow[OH^-]{3H_2O} 3ROH + B(OH)_3$$

上述烷基硼的氧化历程，涉及到烷基从硼重排到氧上，并且烷基都带着一对电子发生转移，所以总的结果是C—B 键裂解而烷基构型不变。因此，烯烃的硼氢化-氧化水解反应是间接制备伯醇的重要方法。

烯烃的硼氢化反应具有顺式加成立体专一性，亲电进攻发生在空间障碍比较小的一边。例如：





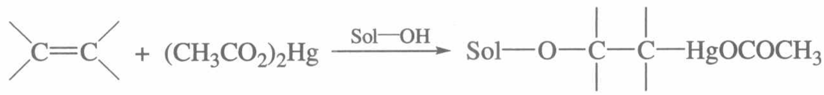


胆甾醇（胆固醇）　　　　胆甾烷-3, 6-二醇

（B）汞化反应

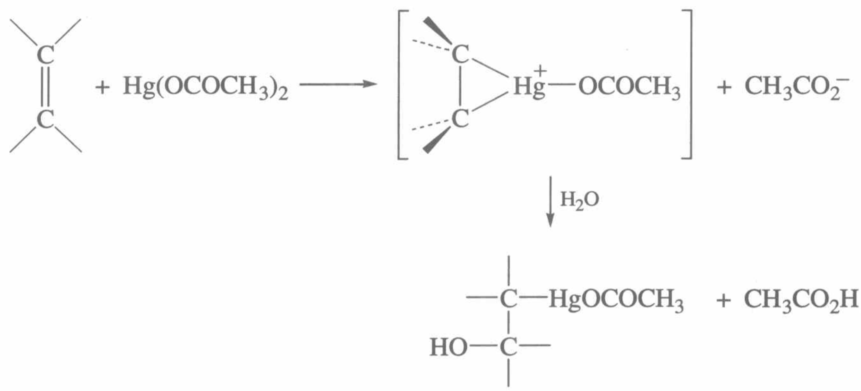
烯烃能与汞盐进行加成反应生成有机汞化合物，这种反应称为汞化反应。由于在反应中有溶剂分子参与，因此又称为溶剂汞化反应。

汞化反应是亲电性的，汞离子为亲电试剂，在动力学上表现为二级反应。

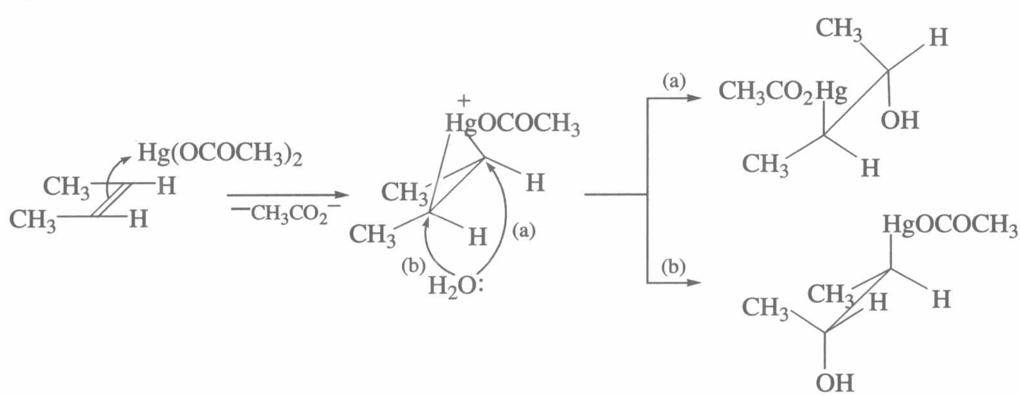


溶剂(Sol—OH) = H_2O、ROH、RCO_2H

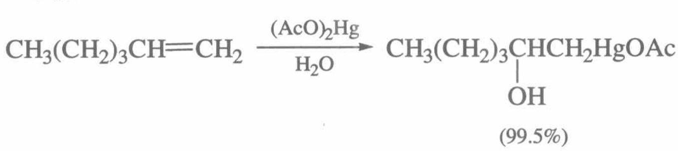
汞化反应具有高度的立体专一性，为反式加成过程：首先是烯烃与汞盐作用生成三元环状的汞鎓离子中间体，然后是具有亲核性的溶剂从汞离子的反面进攻三元环的碳原子而完成反应。

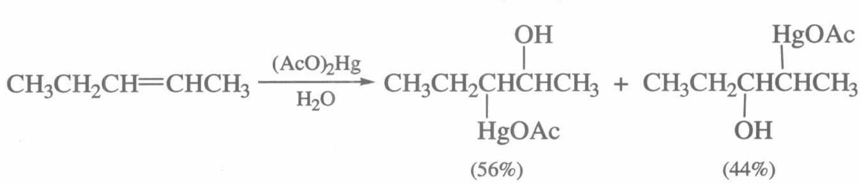


例如：

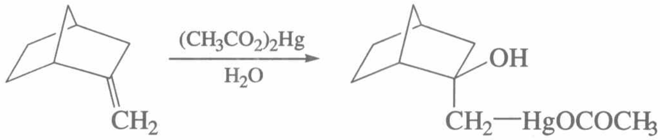


不对称烯烃的汞化反应具有高度的区域选择性，即溶剂中的亲核中心加在含氢较少的双键碳原子上。例如：





在反应中，汞总是倾向于从空间阻碍较小的一边进攻双键。例如：



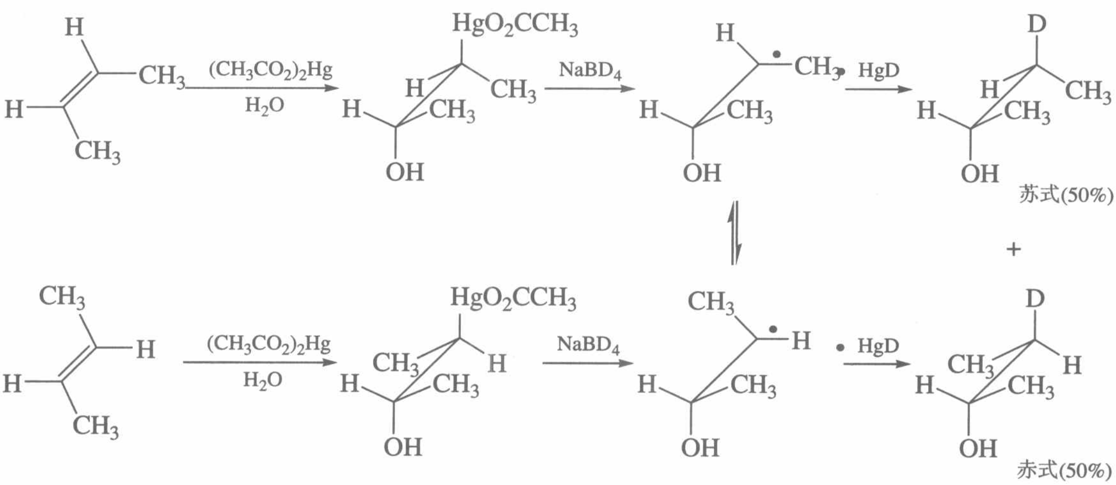
有机汞化物用硼氢化钠还原，其中的汞原子被氢原子取代，称为去汞（化）反应。该反应是一个游离基中间体过程，通常没有立体选择性，在有的情况下可能发生重排反应：

$$RHgOAc + NaBH_4 \longrightarrow RHgH$$

$$RHgH \longrightarrow R\cdot + \cdot HgH \longrightarrow RH + Hg$$

$$R = R'_2COHCR''_2\text{—}\ \text{或}\ R'_2C(OR''')CR''_2\text{—}$$

顺或反-2-丁烯与醋酸汞在水中反应后再用$NaBD_4$还原，均得到等量的赤式和苏式3-氘-2-丁醇的混合物，其反应的立体化学现象也说明了去汞（化）反应是经过游离基中间体的过程：



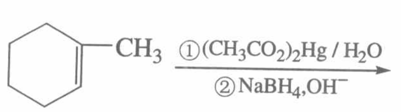
在有机合成上，通常把汞化反应和去汞（化）反应合起来运用，可以从烯烃制备相应的醇、醚等化合物。例如：

$$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 + (CH_3CO_2)_2Hg \xrightarrow[\text{—}CH_3CO_2H]{H_2O} CH_3(CH_2)_3\underset{}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}HCH_2\text{—}HgOCOCH_3$$

$$\xrightarrow[OH^-]{NaBH_4} CH_3(CH_2)_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3\ \ (97\%)$$

$$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{②}NaBH_4,OH^-]{\text{①}(CH_3CO_2)_2Hg\,/\,CH_3OH} CH_3(CH_2)_3\underset{OCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3\ \ (90\%)$$

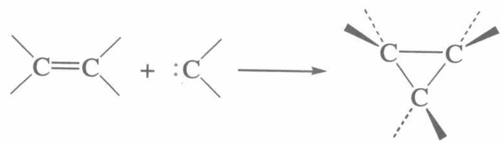
$$C_6H_5\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2 \xrightarrow[\text{②}NaBH_4,\ OH^-]{\text{①}(CH_3CO_2)_2Hg\,/\,H_2O} C_6H_5\underset{OH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2\ \ (100\%)$$



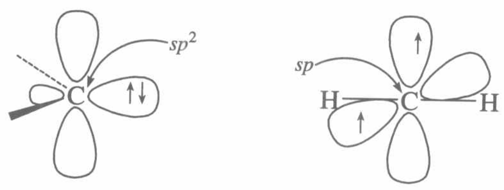
用上述方法制备的醇、醚等，反应条件温和，产率较高，可以避免生成重排产物，在有机合成上具有重要意义。

（C）碳烯对烯烃的加成

碳烯又称为卡宾（carben）或亚甲基，是一类包含一个只有六个价电子而且不带电荷的二价碳化合物。在碳烯中心碳原子的六个价电子中，有四个电子参与形成两个共价键，另外两个没有参与成键。在这类化合物中，最简单的一个是亚甲基：CH_2：，其衍生物是RCH：、R_2C：、XCH：、RXC：、X'X"C：等。由于碳烯只有六个电子围绕中心碳原子，因而它们是严重缺电子的，一般作为亲电试剂与烯烃中的碳-碳双键发生亲电加成反应，生成环丙烷衍生物。



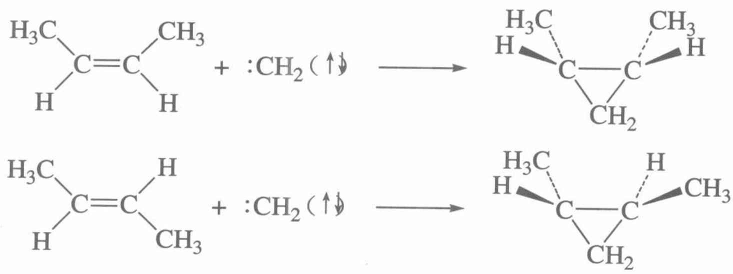
由于碳烯仅占用碳原子的两个原子轨道构成两根σ键，因而碳原子的两个未成键电子可能有两种方式排布在剩余的两个原子轨道中：①两个未成键电子成对地（自旋方向相反）占据同一个轨道，而另一个轨道则是空的，处于这种状态的碳烯称为单重态碳烯（singlet state）；②两个未成键电子平行地分占两个能量相等的轨道中，处于这种状态的碳烯称为三重态碳烯（triplet state）。因而，碳烯可以单重态和三重态两种基态电子构型存在。根据Hund规则，三重态碳烯比单重态碳烯有较低的能量。因此，在惰性气体中，单重态碳烯经碰撞使激发态失去活性而衰变成三重态碳烯。



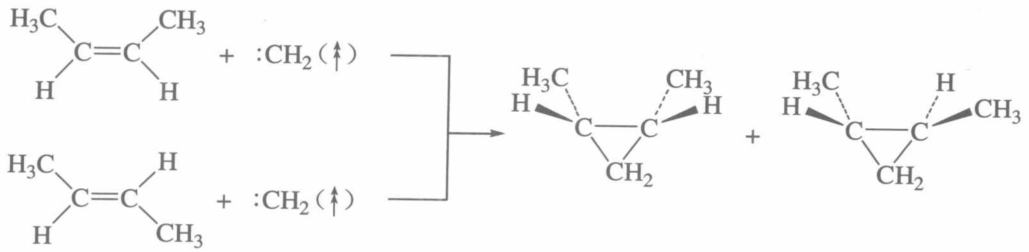
单重态碳烯　　　　三重态碳烯

从上述结构中可以看出，单重态碳烯显示了碳负离子的未共用电子对的特征和碳正离子的空p轨道的亲电性；而三重态碳烯则具有单电子的双游离基特征（倾向于对烯类选择性反应）。

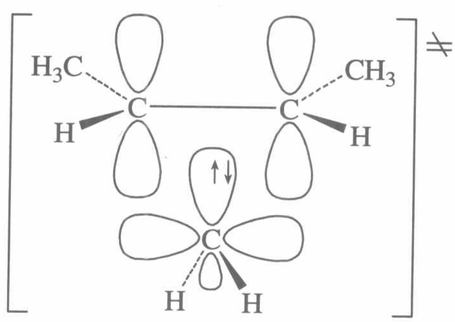
碳烯最典型的反应之一是与烯烃的C═C双键进行亲电加成，生成环丙烷或环丙烷衍生物。例如，单重态碳烯与顺-2-丁烯或反-2-丁烯加成只生成顺-1,2-二甲基环丙烷或反-1,2-二甲基环丙烷：



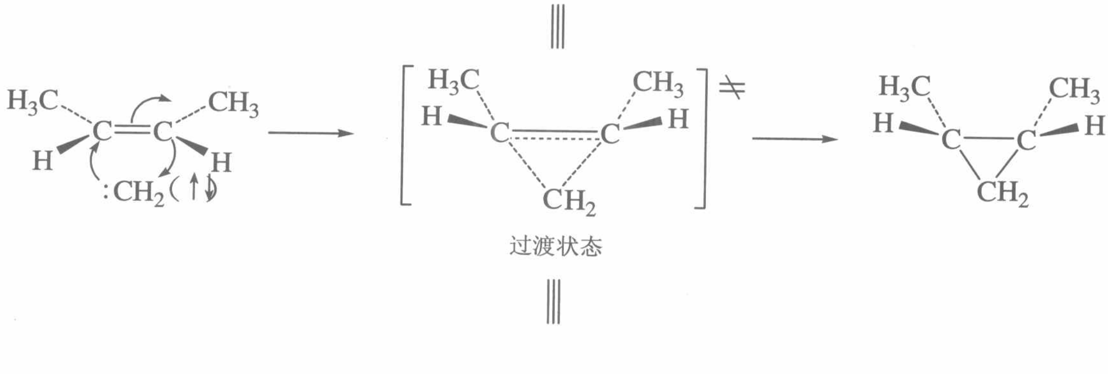
而三重态碳烯与顺和反-2-丁烯加成，则都得到顺及反-1,2-二甲基环丙烷的混合物：



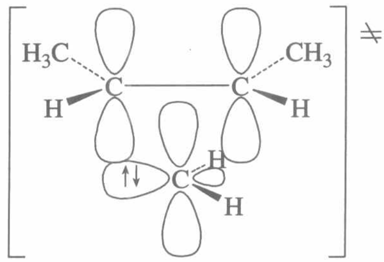
从上述反应可以看出，单重态和三重态碳烯与C═C 双键的加成总是形成环丙烷衍生物。但是，不同的电子组态在立体化学方面却显示出不同的特征。在单重态碳烯与C═C 双键的加成反应中，烯烃的立体化学构型在环加成产物中保持不变，即该反应具有立体选择性。这是因为单重态碳烯的非键电子是成对的，它在反应中形成类似于碳正离子的1,2-烷基迁移的过渡状态，因此是一个协同亲电加成反应：



禁阻

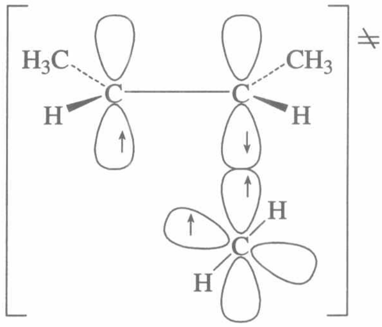


过渡状态

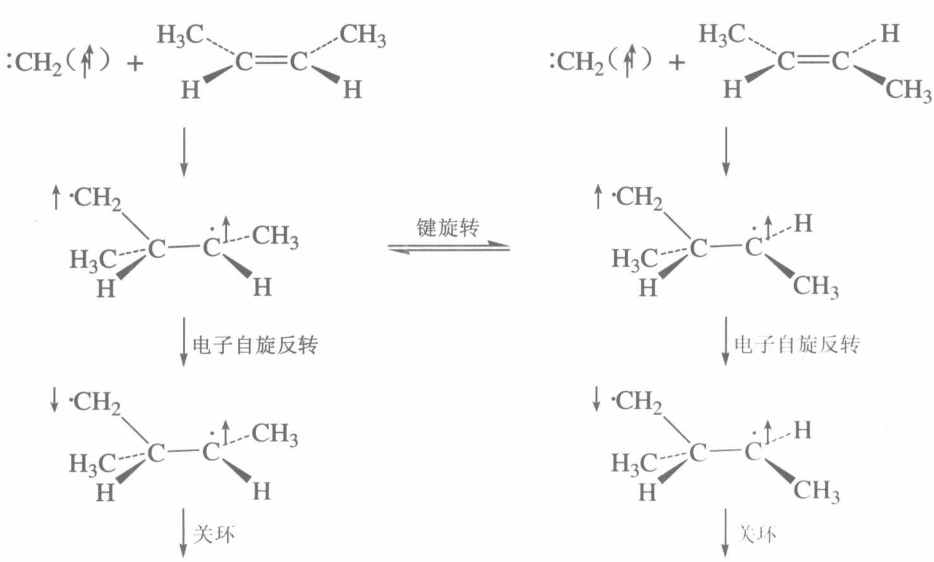


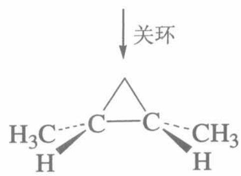
在扭转时杂化

在三重态碳烯中，两个非键电子未成对，它必须以分步方式发生反应，即最初只能形成一个新键，得到一个三重态1,3-双游离基：

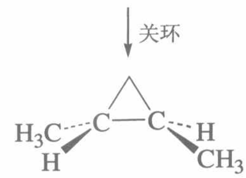


要生成第二根键（即环化生成产物），双基必须发生电子自旋变换（反转）。但实验表明，三重态1,3-双游离基的C —C 单键旋转比其电子自旋变换和关环要快得多，因此C —C 单键旋转与电子自旋变换而形成第二根键的竞争，必然导致两种构型产物的生成，并且没有明显的立体选择性：





（23%）

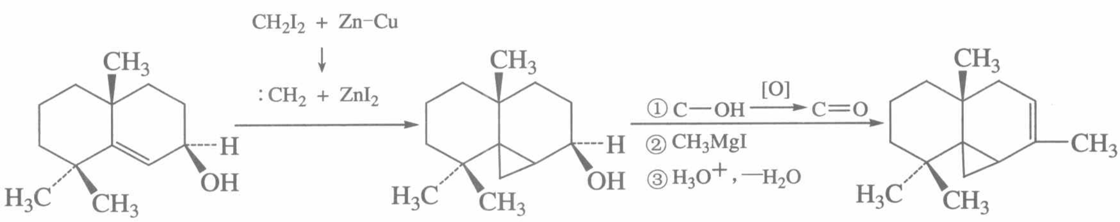


（77%）

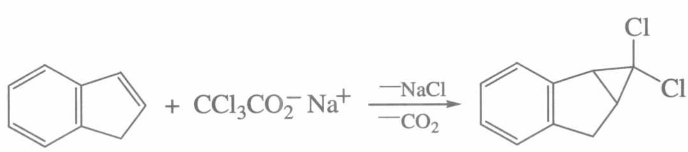
关于碳烯对烯烃加成的立体选择性，实验结果表明不适于气相反应。这是因为在气相反应中形成的环丙烷衍生物为受激态（反应过程只有成键而没有断键，故为放热反应，加成物带有过剩的能量），在分子内可以发生异构化（顺反异构）而失去立体专一性。但在液相中，过剩的能量可以散失于介质中，因此加成物不能改变其立体构型。例如，在液态的顺和反-2-丁烯中，光解重氮甲烷（产生单重态碳烯）分别得到顺-1,2-二甲基环丙烷和反-1,2-二甲基环丙烷；而在气态顺和反-2-丁烯中光解重氮甲烷则都得到顺和反-1,2-二甲基环丙烷的混合物。也有证据表明，在气相中分子的碰撞使单重态碳烯衰变成三重态，导致立体选择性降低。

碳烯与烯烃的亲电加成反应活性，单重态碳烯遵从一般的亲电加成规律，因为单重态碳烯具有一个亲电性的空p轨道，它与烯烃的加成是没有中间体介入的一步协同的亲电加成过程；而三重态碳烯则受控于游离基的稳定性，因为三重态碳烯是一个双游离基，它与烯烃的加成是有双游离基形成的分步过程。

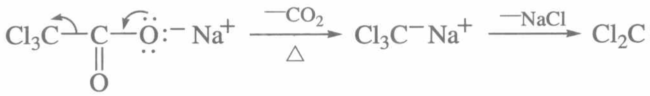
碳烯对烯烃的加成，一般是在烯烃的存在下产生碳烯，加成是在碳烯的原位上进行。用此反应可以制备在双键位置上引入一个环丙烷环的化合物，例如：



天然斧柏烯

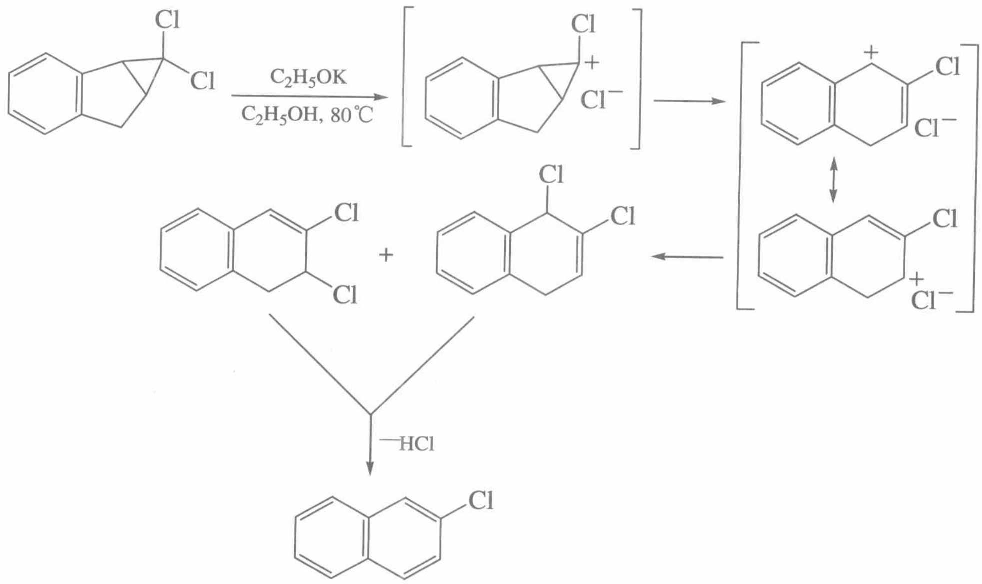


茚　　茚的二氯碳烯加成物



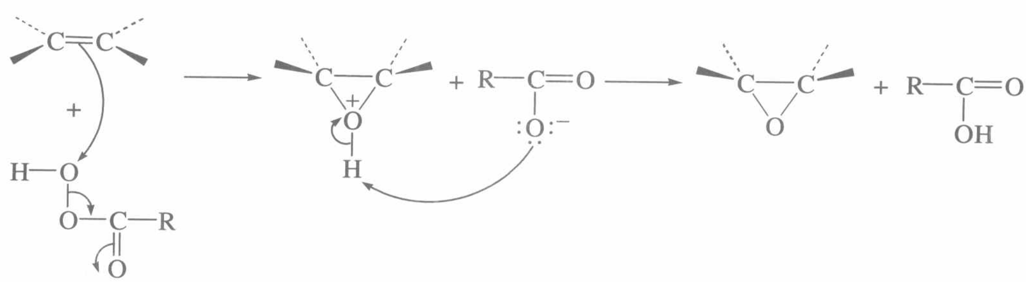
带有偕二卤原子的三元环是相当不稳定的，在极性介质中会发生重排，在加热的情况下

会开环产生异构体：



（D）环氧化和羟基化

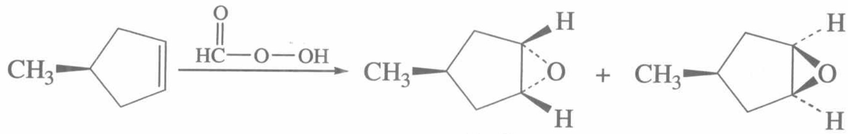
氧也可以对烯烃发生亲电加成反应。在反应中，亲电试剂可以是分子氧，或是化学结合的氧（即存在于过氧酸RCOOOH 中的氧和过氧化氢中的氧）。例如，烯烃与过氧酸在温和的条件下反应，产生环氧乙烷类化合物或它们的衍生物：



从上述反应可以看出，环氧化反应是氧原子对双键的顺式亲电加成，故带有取代基的烯烃具有完全的立体选择性。

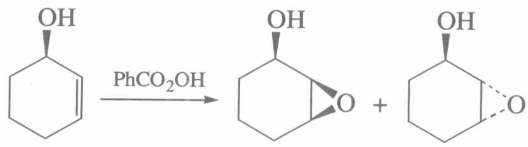
过氧酸是一类含有过氧羧基—CO_2OH 的化合物，常见的过氧酸有过氧甲酸、过氧醋酸、三氟过氧醋酸、过氧苯甲酸、过氧间氯苯甲酸等。

环氧化反应不是用酸来催化的，因此反应混合物中存在强酸或使用可以与过氧酸形成氢键的溶剂往往得不到环氧化物或延缓烯烃的环氧化反应。然而，过氧酸中有吸电子基存在时（如CF_3CO_2OH，活性增大），或者烯烃中有供电子基，都将提高环氧化反应的速率，这说明过氧酸具有亲电性，而且过氧酸总是倾向于从空间阻碍较小的一侧进攻双键。



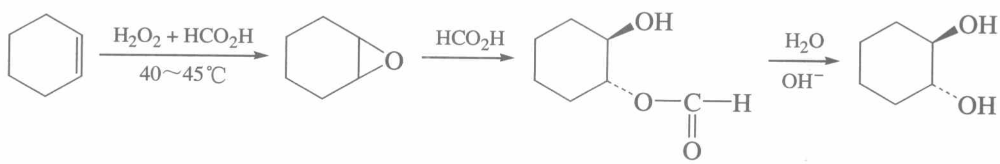
(70%)　(30%)

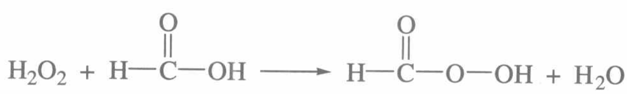
但是，当双键的 α-位具有可与过氧酸形成氢键的基团如羟基时，其氢键的作用优于空间阻碍作用。例如：



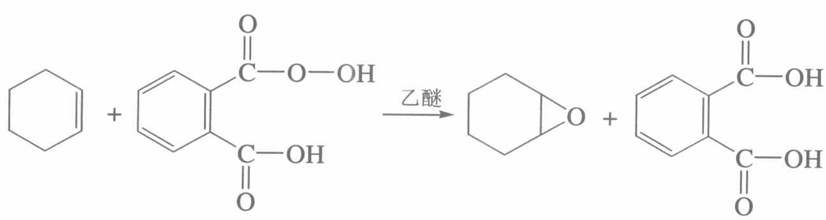
(90%)　(10%)

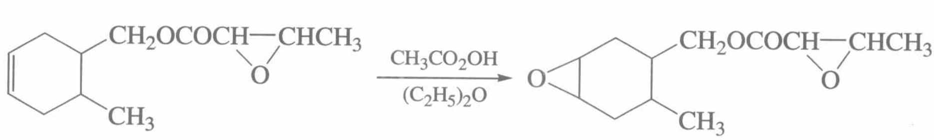
环氧化物对亲核性试剂特别敏感，生成后能够在原反应液中水解或溶剂化生成相应的反-1,2-二醇或它的单酯，在甲酸中进行的反应和对于反应混合物中含有强酸性介质尤其如此。



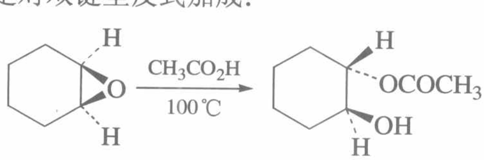


但是，使用惰性溶剂如氯仿或乙醚或醋酸乙酯与过氧化苯甲酸或一过氧化邻苯二甲酸或过氧化醋酸进行反应，则均可以将最初形成的环氧化物分离出来。

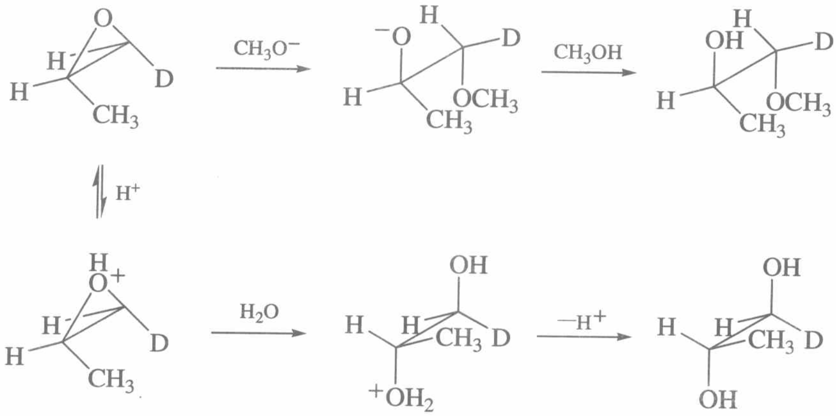




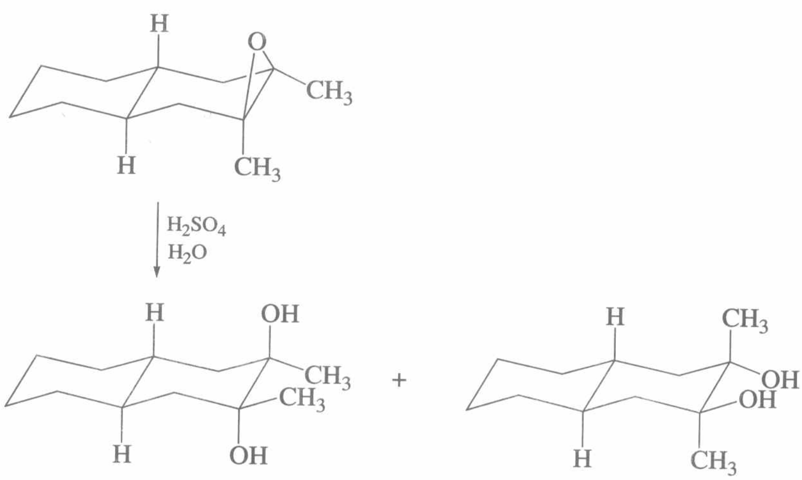
环氧化物可以通过与某些亲核试剂反应而开环，而被进攻的环碳原子则往往发生构型反转（S_N2 过程），总的结果是对双键呈反式加成：



不对称的环氧化物的开环取向，依赖于反应介质的性质。一般来说，在中性或碱性介质中，亲核试剂进攻环氧环上取代基较少的碳原子（具有较小空间阻碍，S_N2 过程）；在酸性介质中，则进攻取代基较多的碳原子的比例增加，而且可以成为主要反应。这是因为酸催化时在取代基较多的一端开环能使碱性较弱的离去基团（醇羟基）在过渡状态中聚集的正电荷被取代基所稳定。例如：

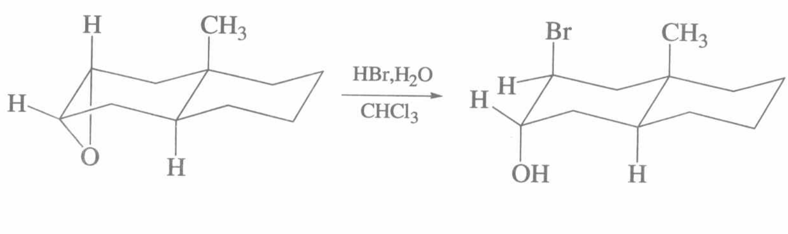


具有刚性的环己烯及其衍生物的环氧化物中的三元环的开环方式，遵循一条普遍的规则：产生两个反式双轴向（二直立键）的新的取代基（OH）：

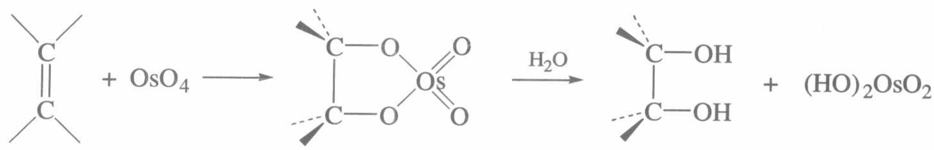


(71%)　　(23%)

OH占据平伏键位置的倾向小于CH_3

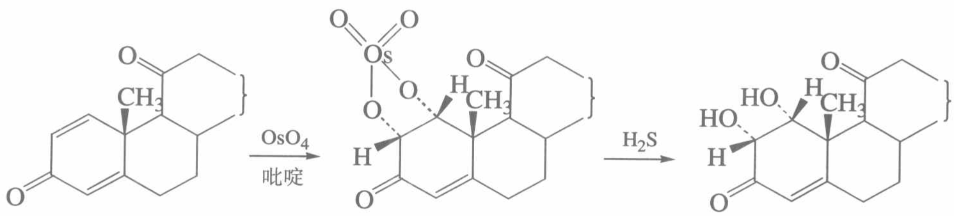


烯烃与过氧酸经环氧化得到的1,2-二醇，具有反式加成立体选择性。然而，烯烃与四氧化锇或高锰酸盐的羟基化反应却具有顺式加成立体选择性，例如烯烃与四氧化锇的加成，先产生环型锇酸酯，然后该环酯水解使Os—O 键断裂而生成顺式-1,2-醇：



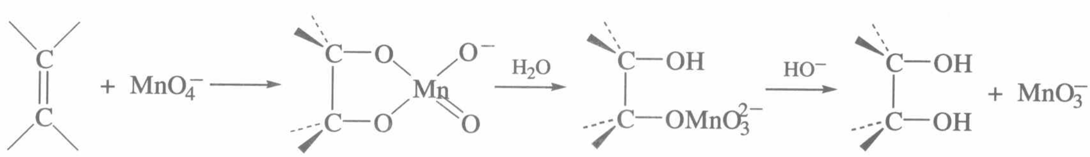
在作为中间体而形成的环酯的水解反应中，是锇原子遭到进攻，因而保留了顺式二醇的构型。

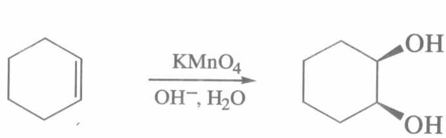
四氧化锇（或下述的高锰酸盐）与张力大的以及没有空间阻碍的烯烃反应，往往要比与没有张力的或有空间阻碍的烯烃反应快，因此四氧化锇对双键的进攻总是在空间阻碍较小的一侧发生：

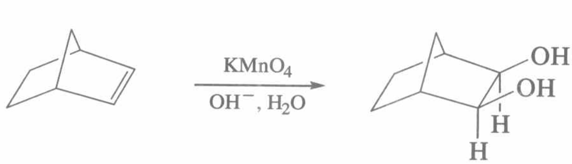


烯烃与四氧化锇的羟基化反应操作简单，产率极高，但四氧化锇剧毒，且价格昂贵，故防碍了它的广泛应用。

高锰酸盐对碳-碳双键比较敏感，但利用反应条件如酸碱介质、温度、浓度、用量和反应时间等的差别，可以控制其氧化程度。例如，冷而稀的高锰酸盐碱性溶液是烯烃羟基化的典型试剂，这个反应的过程被认为开始是高锰酸根迅速地对双键顺式加成而产生环状的锰酸酯，然后该环酯水解得到顺-1,2 -二醇。只要反应显碱性（pH = 9 ～11），两个羟基即可按顺式加到双键上。





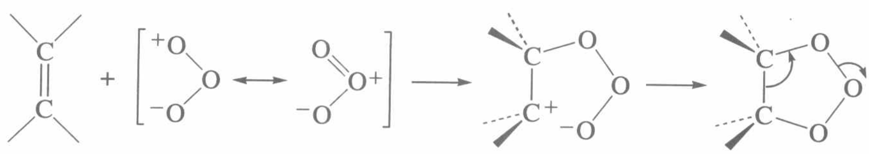


（在空间阻碍较小的一边进攻双键）

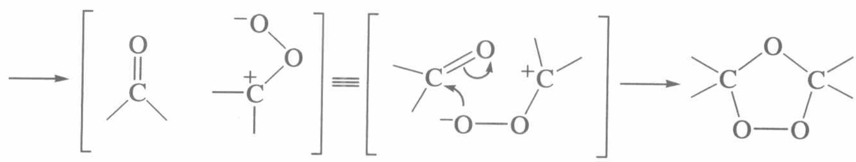
高锰酸盐用于烯烃羟基化的缺点是生成的1,2-醇很容易被MnO_4^-进一步氧化，优点是反应比较安全，可以比较经济地进行较大规模的反应。

（E）臭氧分解

臭氧是一种偶极分子，它能够作为亲电试剂与烯烃发生加成反应。其历程可能是臭氧的亲电端引发1,3-偶极加成，通过电荷分离的“中间体”环化成结晶性的分子臭氧化物，紧接着该结晶物破裂成一个羰基化合物和过氧化两性离子后衍生出（两性离子对羰基1,3-偶极加成）真正的臭氧化物，为臭氧化反应的最终产物。

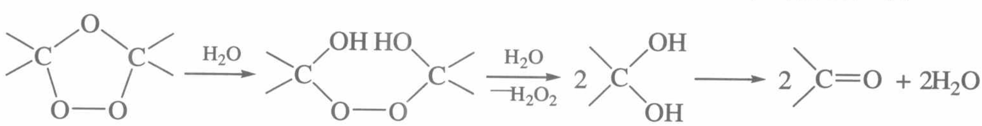


分子臭氧化物

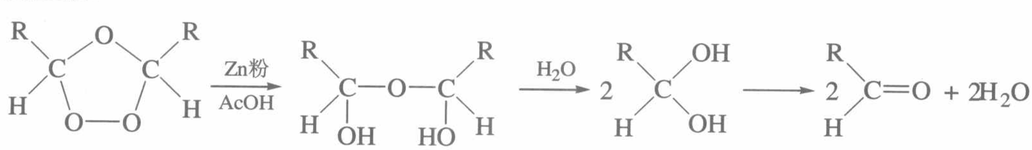


臭氧化物

臭氧化物与其他含过氧键的化合物一样不稳定，也容易发生爆炸，通常很难分离出来，因而大多数情况下都不把它分离出来而直接加水将其分解，产生正常的羰基产物。



由于水解产生的过氧化氢可将生成的部分醛氧化成酸，因而如果希望得到醛，则最好用锌粉（在醋酸中）、亚硫酸氢钠、催化氢化（钯/碳酸钙）将臭氧化物还原裂解，以防止过氧化氢的生成：



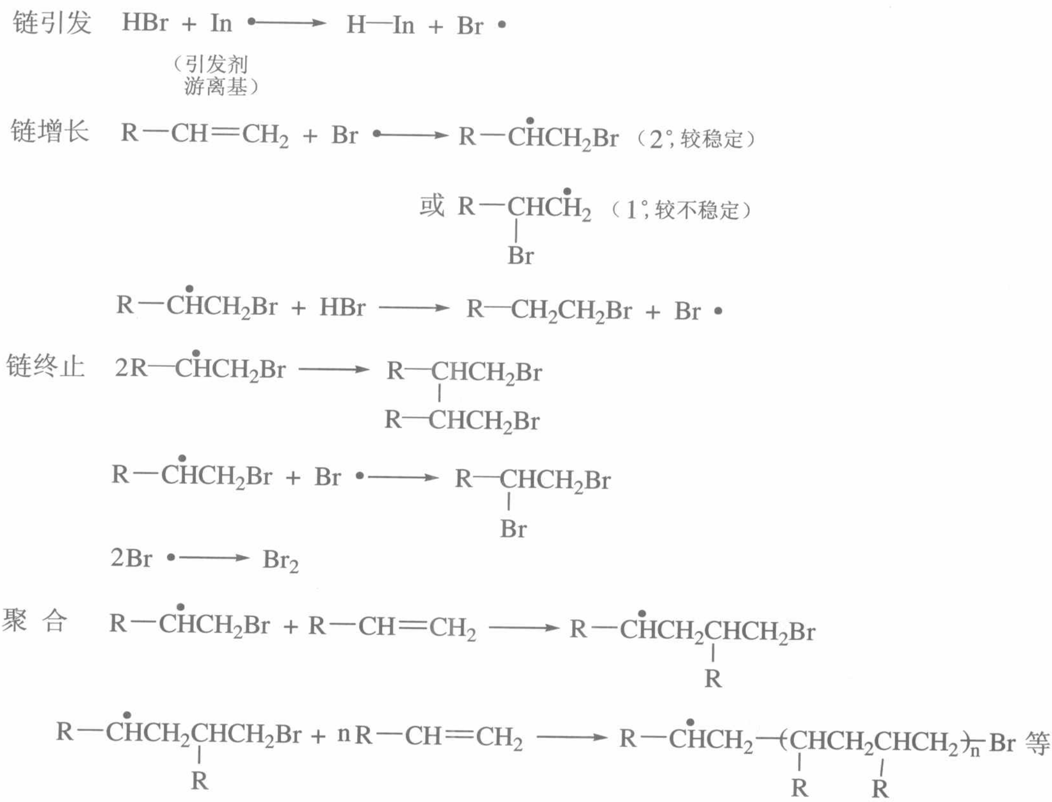
臭氧分解的一个优点是很少发生碳骨架重排，因此该法广泛地被用于按所产生的羰基化合物的结构来推断烯烃双键的位置和结构的一个手段。同时，也是从烯烃制备醛、酮的一个方法。

4.1.2 烯烃的游离基加成反应

（1）反应历程

碳-碳双键和叁键能够与游离基发生加成反应，其特征类似于第2章讨论过的游离基取代反应，一般也是通过链式过程进行的。溴化氢在过氧化物存在下与不对称烯烃的“反常”加

成，是被广泛研究过的典型游离基加成反应，其反应历程首先由过氧化物引发溴化氢所产生的溴游离基，拆开 π 键并与两个 π 电子中的某一个发生反应而生成碳游离基，紧接着是新生成的碳游离基又从另一分子溴化氢中抽取氢原子和再生溴游离基。其过程可表示如下：



（2）加成反应取向和热力学研究

从上述反应历程可以看出，游离基加成反应的规律与Markovnikov 加成规则正好相反。这是因为游离基加成反应的取向依赖于在链增长阶段的第一步所产生的游离基的相对稳定性。

由于在链增长阶段所产生的二级游离基比一级游离基稳定（能量低），因此在过氧化物存在下溴化氢对烯烃的游离基加成反应结果，是通过形成较稳定的游离基中间体进行的。这与溴化氢经离子途径对烯烃Markovnikov 加成的区域选择性相反，因而称为反 Markovnikov 加成（过氧化物效应 peroxide effer）。

实验表明, 在HX 对烯烃的加成反应中, 只有HBr 在过氧化物存在下能按反Markovnikov 加成规则通过生成较稳定的游离基中间体对烯烃加成。从表4-3 中列出的HX 在游离基加成反应过程中出现链增长阶段的两步反应的能量变化（反应热 ΔH）数据表明，惟有HBr 在链增长的两步反应中都是放热的，所以反应能自发地进行。而氯原子和氟原子与烯烃加成的那一步虽然是放热的，但不能使后面吸热的那一步顺利进行。碘原子与烯烃加成的那一步是个吸热反应，因此游离基反应不能发生。

表4-3 HX对乙烯的游离基加成反应中链增长步骤的ΔH（$kJ\cdot mol^{-1}$）

H—X	$X\cdot + H_2C=CH_2 \longrightarrow XCH_2CH_2\cdot$	$XCH_2CH_2\cdot + HX \longrightarrow XCH_2CH_3 + X\cdot$
H—F	−167.4	+154.8
H—Cl	−108.8	+20.9
H—Br	−20.9	−46.0
H—I	+29.3	−113.0

除了溴化氢外，其他一些也能通过游离基历程对烯烃或炔烃加成的试剂，如表4-4 所示。

表4-4 对烯烃进行游离基加成的化合物

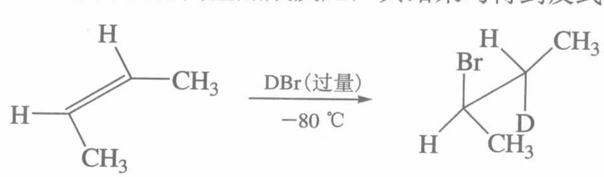
$$R—CH=CH_2 + A\cdot \rightarrow R—\dot{C}H_2—CH_2A\ \text{（较稳定）}\quad 或\quad R—\underset{}{CH}(A)—CH_2\cdot\ \text{（较不稳定）}$$

$$R—\dot{C}H_2—CH_2A + A—B \rightarrow R—CH(B)—CH_2A + A\cdot$$

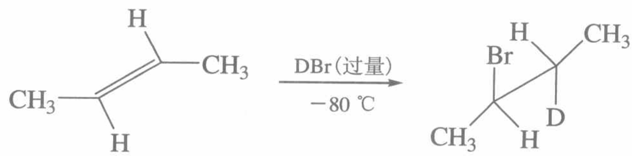
试剂 A—B	产物
Br—H	RCH_2CH_2Br
X—X（X = Cl 或 Br）	$RCHXCH_2X$
X_3C—H（X = Cl 或 Br）	$RCH_2CH_2CX_3$
X_3C—X（X = Cl 或 Br）	$RCHXCH_2CX_3$
YS—H（Y = H 或 R）	RCH_2CH_2SY
$(C_2H_5COO)_2CH$—H	$RCH_2CH_2CH(COOC_2H_5)_2$
$PhCH_2$—H	$RCH_2CH_2CH_2Ph$
CH_3CHO	$RCH_2CH_2COCH_3$

（3）加成反应的立体化学

HBr 对烯烃的游离基加成具有反式加成立体选择性。例如，Skell（斯克尔）在−80 ℃时研究了DBr 对顺和反-2-丁烯的游离基加成反应，其结果均得到反式加成产物：

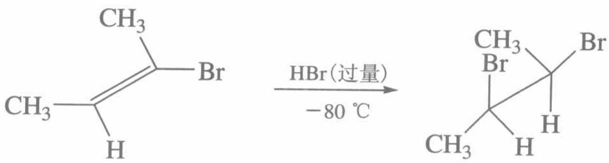


（苏式）

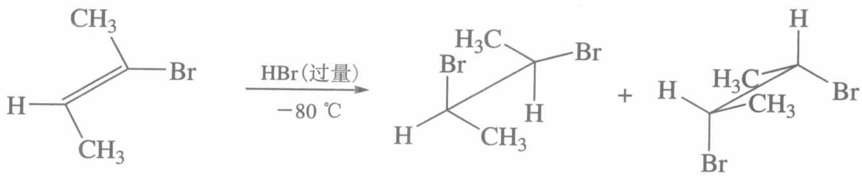


（赤式）

Goering（戈林）在−80 ℃使高浓度的HBr对顺、反-2-溴-2-丁烯进行加成反应，也论证了对双键的反式加成：

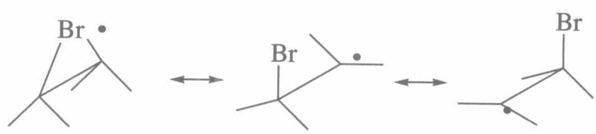


（内消旋体）



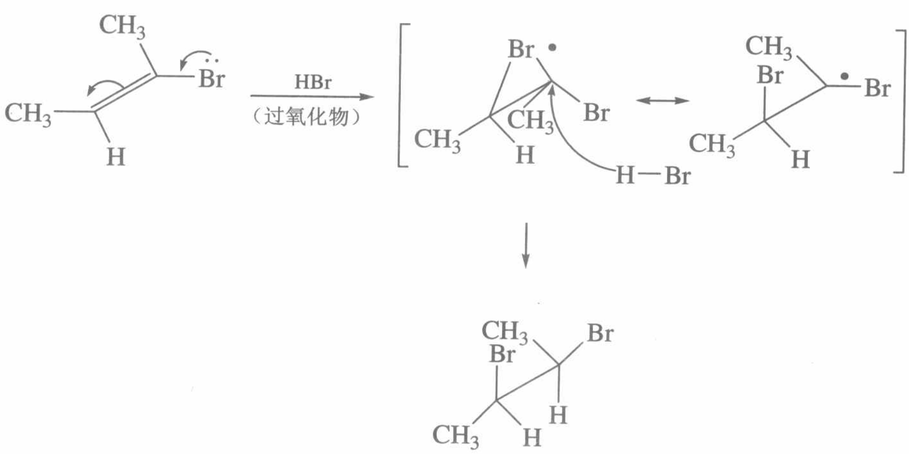
（外消旋体）

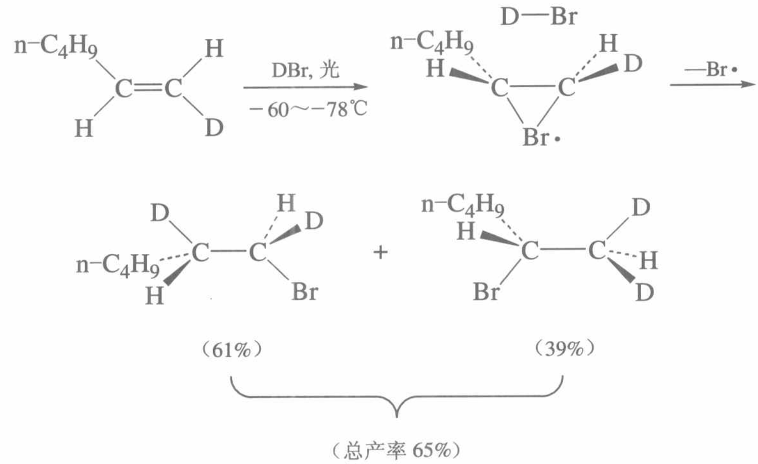
对上述反式加成立体选择性的合理解释，被认为是在反应中经过一个类似于溴鎓离子的桥式溴游离基：



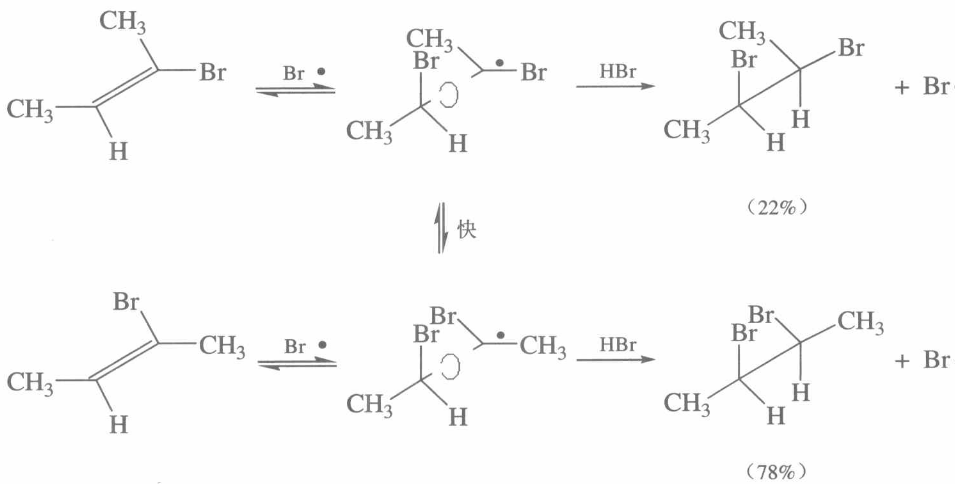
（桥式溴游离基）

它在低温时（如−80 ℃）比较稳定，生成后被第二分子HBr从其空间阻碍较小的一边（远离桥溴的一侧）进攻，从而完成总反应并导致反式加成产物。



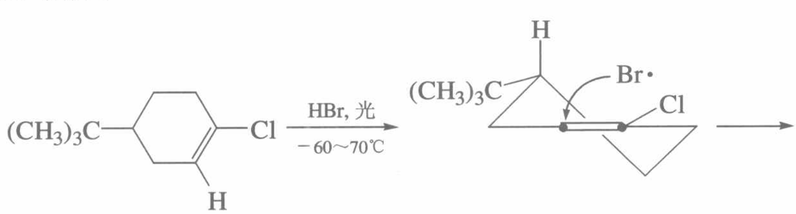


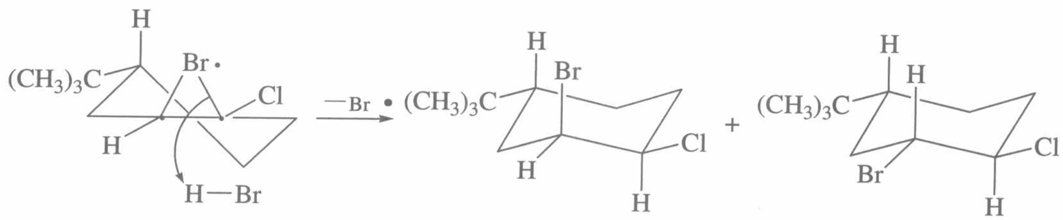
实验表明，这种反式加成立体选择性随着温度的升高而降低或没有立体选择性。例如在较高的温度（室温）下使用较低浓度的HBr 分别与顺、反-2-溴-2-丁烯进行加成，则得到相同产物的混合物：



这是由于初期的游离基加成是可逆的，在游离基抽取氢原子之前通过键自由旋转而造成顺、反-2-溴-2-丁烯异构体达成平衡，并使顺式-2-溴-2-丁烯转变成在热力学上比较稳定的反式-2-溴-2-丁烯。

HBr 对刚性的环己烯类及其衍生物的反式加成倾向于生成双轴向（Br 和H）的C —Br键（反式加成）。例如：

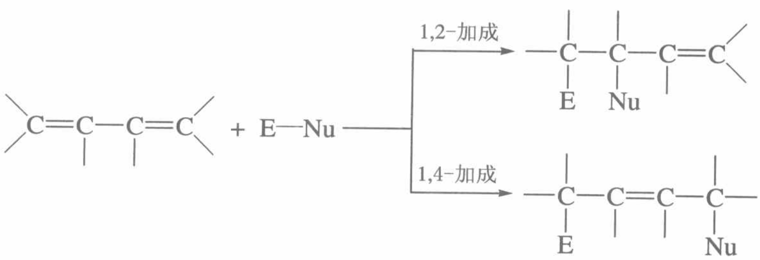




（97%）　　（3%）

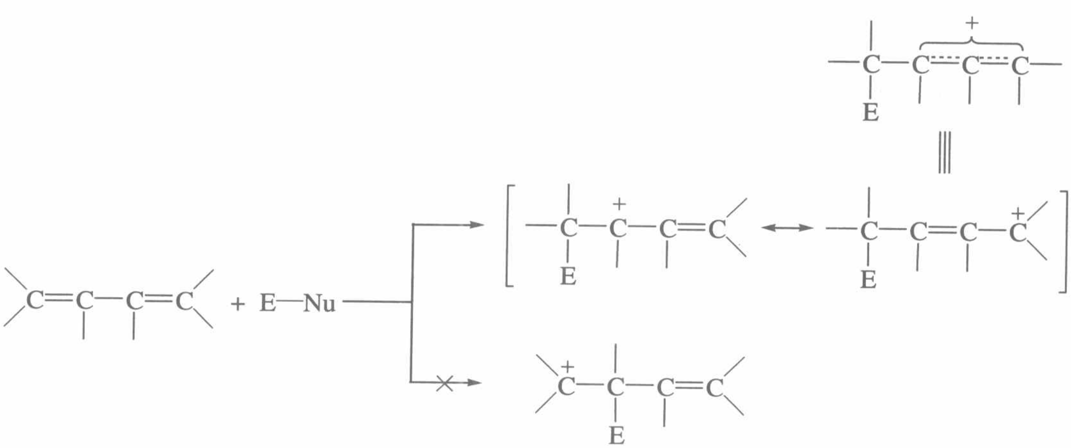
4.1.3 共轭二烯烃的亲电加成反应

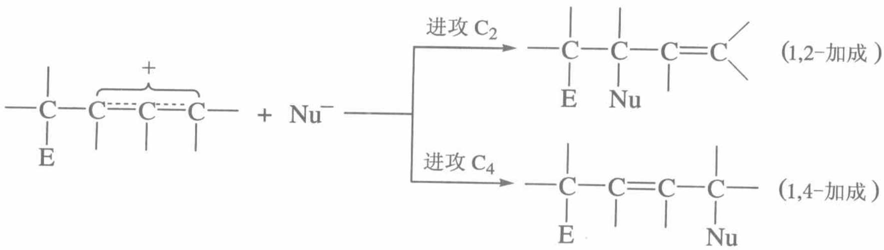
共轭二烯烃的亲电加成反应可按两种方式进行，即1,2-加成和1,4-加成。在1,2-加成中，亲电试剂的两部分分别加到同一个双键的两个碳原子上即C_1和C_2上；在1,4-加成中，亲电试剂的两部分分别加到共轭双键的两端碳原子上，即C_1和C_4上。在1,4-加成中，原来的C_2和C_3之间没有双键，加成后变成双键，这是1,4-加成的一个特点，也是共轭二烯烃亲电加成所独有的。



（1）反应历程

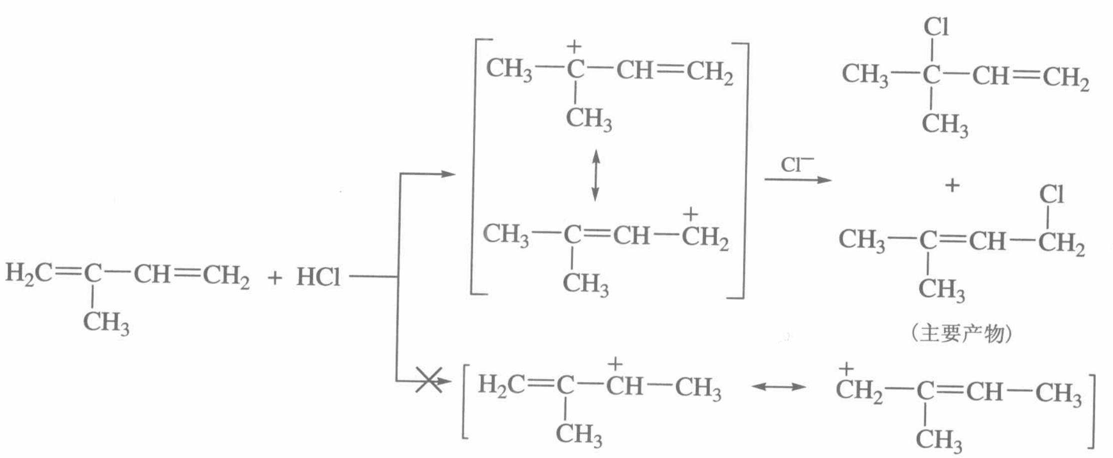
前面已经讨论过，亲电加成反应是一个分步过程，反应的第一步是生成最稳定的碳正离子中间体。根据这一原理，共轭二烯烃的亲电加成反应的第一步必须发生在共轭双键一端的碳原子上，从而产生离域稳定的烯丙基型碳正离子。为了完成整个加成反应，对碳正离子的亲核进攻既可以发生在C_2上，又可以发生在C_4上，导致生成1,2-加成产物和1,4-加成产物。其历程可表示如下：



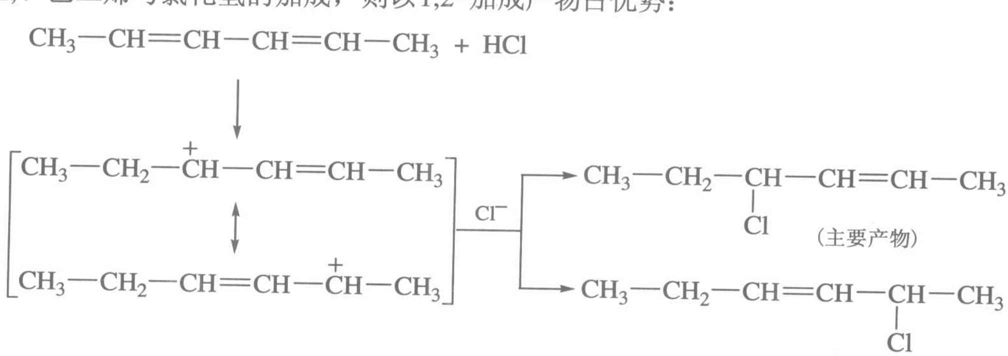


（2）影响1,2-加成和1,4-加成比例的因素

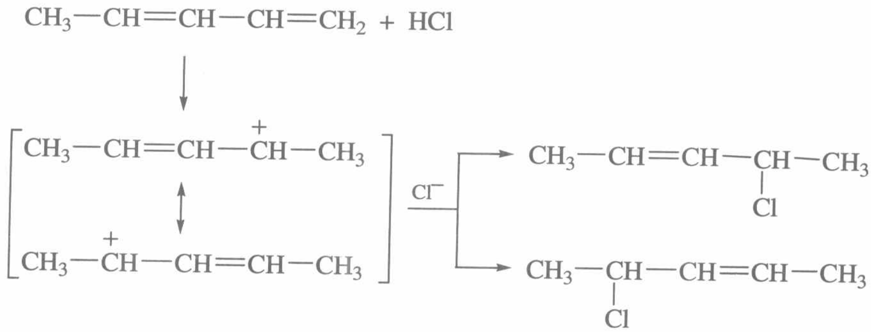
在共轭二烯烃的亲电加成反应中，亲电试剂的进攻总是发生在共轭双键的一端，因而得到通过离域化而稳定的碳正离子中间体，结果造成第二步的亲核进攻在C_2上或C_4上，导致1,2-加成和1,4-加成产物的混合物。但以哪一种产物占优势，则在很大程度上依赖于共轭二烯烃的结构和产物的稳定性、反应时的温度、溶剂的极性等。一般来说，对于不对称的共轭二烯烃和不对称的加成产物而言，能够通过共轭效应稳定产生的碳正离子中间体，同样地能稳定生成的加成产物，所以通过共轭效应的稳定作用，可以控制加成反应的进程，在这里共轭二烯烃的结构起着重要作用。例如，异戊二烯与氯化氢的加成，按下述过程，1,4-加成产物占优势：



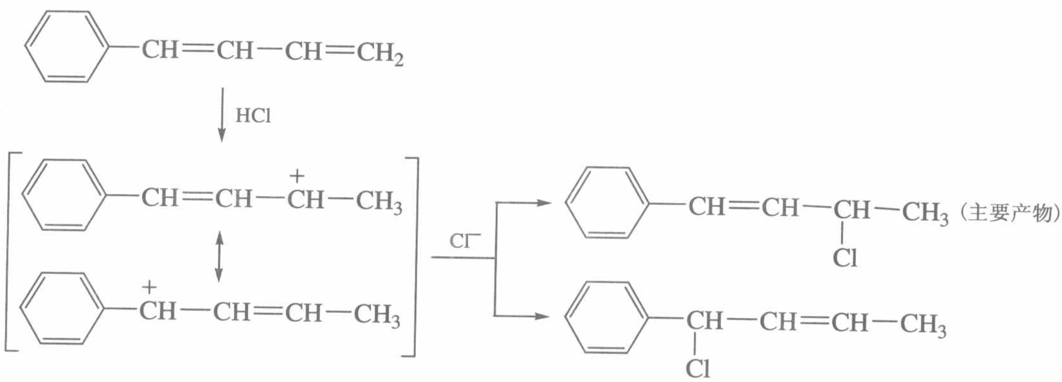
2,4-己二烯与氯化氢的加成，则以1,2-加成产物占优势：



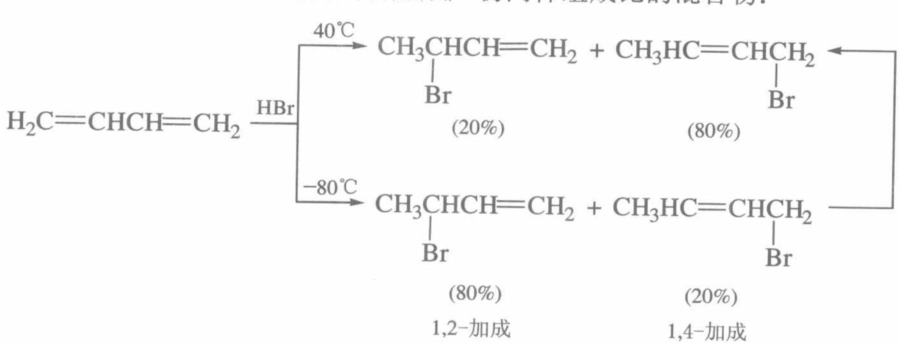
1,3-戊二烯与 HCl 的加成得到相同的产物：



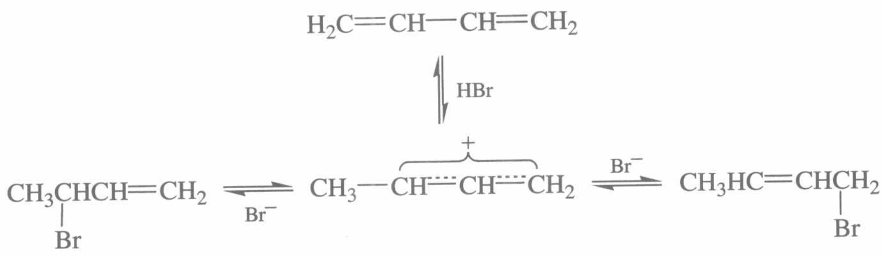
1-苯基丁二烯与HCl 的加成得到3,4-加成占优势的产物（苯环共轭稳定）：



关于反应时的温度对共轭二烯烃的1,2-加成和1,4-加成产物竞争的影响，可以用丁二烯与HBr 的加成为例来说明。在较高温度（如40 ℃）条件下，1,4-加成产物占优势；在低温（如－80 ℃）时，1,2-加成产物占优势；在中间温度（如－20 ℃）时，得到中间组成的混合物；在低温（－80 ℃）时生成的1,2-加成产物和1,4-加成产物经长时间加热后，可以得到一个在较高温度（40 ℃）时所得到的加成产物同样组成比的混合物：



在上述反应中，低温时生成的1,2-加成产物多于1,4-加成产物，说明1,2-加成的速率比1,4-加成的速率快，即为动力学所控制；高温时生成的1,4-加成产物多于1,2-加成产物，说明 1,4-加成产物比1,2-加成产物更稳定，即为热力学所控制。这是丁二烯与HBr 的1,2-加成和 1,4-加成间的平衡结果：



在上述平衡的碳正离子中，由于C_2上的正电荷比C_4上的正电荷比较分散而趋于稳定，因而在碳正离子与Br^-作用的那一步中生成的1,2-加成产物所需的活化能比1,4-加成产物所需要的活化能低（见图4-2），因而前者在低温时的反应速率较快，1,2-加成产物的比例也高，如果在此时使反应停止，可以得到最大产率的1,2-加成产物。但当温度升高时（反应接近平衡），1,2-加成产物的比例降低，当高到40 ℃时，1,2-加成产物又分解变成的碳正离子中间体便获得足够的能量，从而导致较稳定的1,4-加成产物为混合物中的主要成分。

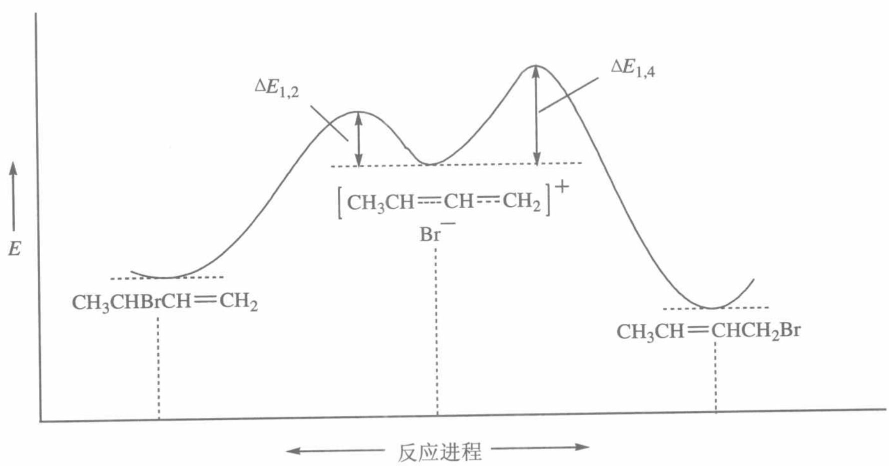


图 4-2 动力学控制和热力学控制位能曲线

溶剂的极性对共轭二烯烃的1,2-加成和1,4-加成比例也有影响。一般情况是，增加溶剂的极性导致1,4-加成产物增多，在非极性溶剂中则导致1,2-加成产物的增多（表4-5）。

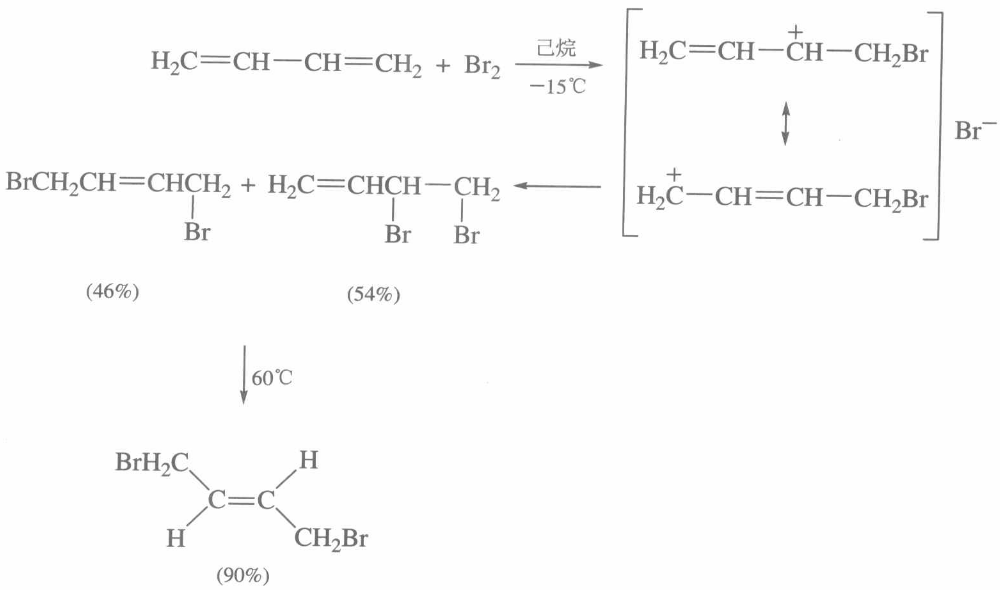
表4-5 溶剂和温度对1,2-加成和1,4-加成的影响

$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 + Br_2 \longrightarrow$

溶 剂	反应温度（℃）	1,2- 加成产物	1,4- 加成产物
正己烷	− 15	54	46
氯 仿	− 15	37	63
醋 酸	4	30	70

在表4-5 中，非极性或极性小的溶剂不利于Br_2的离解，结果使第一步生成的碳正离子与

溴形成极性络合物或紧密离子对，因而有利于1,2-加成产物的生成；增加溶剂的极性，使溴容易离子化，并能稳定生成的碳正离子中间体，而且先加上去的溴原子使C_4的亲电性比C_2强，故有利于1, 4-加成产物的生成。

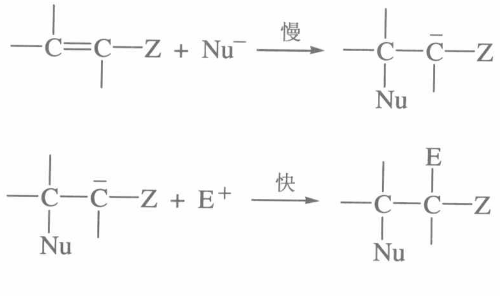


4.1.4 碳-碳重键的亲核加成反应

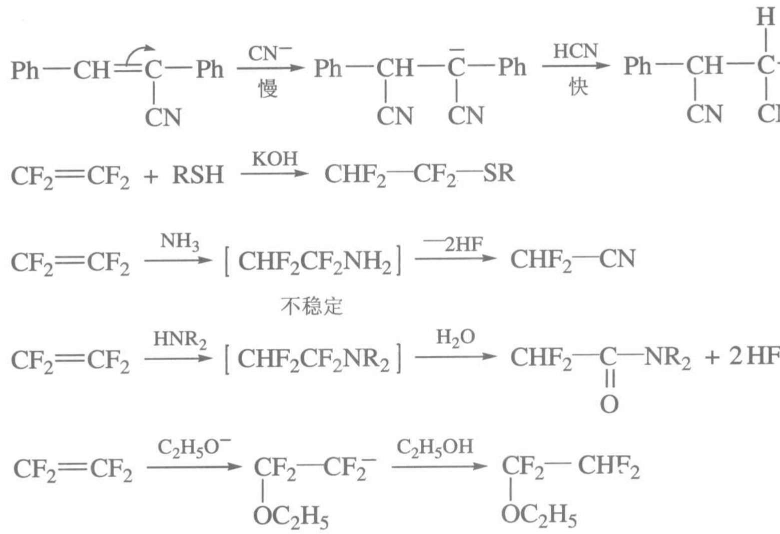
（1）碳-碳双键的亲核加成

由于碳-碳双键具有碱性，所以在一般情况下不能被亲核试剂引发加成。然而，当碳-碳双键碳上引入强吸电子基时，其$-I$或$-C$效应导致碳-碳双键的π电子密度极大地降低，从而钝化了碳-碳双键的亲核性，但促进了亲核试剂对碳-碳双键的进攻。一些常见的能促进亲核试剂对碳-碳双键亲核进攻的取代基有— CHO、—COR、—CO_2R、—CN、—NO_2、—SO_2R 和—F 等，它们的作用不仅能使π键电子密度降低和有利于亲核试剂的进攻，更重要的是能稳定在反应过程中生成的碳负离子中间体。

碳-碳双键的亲核加成反应历程也是分步进行的离子型加成反应。首先是亲核试剂（如氨、胺、醇、酚、硫醇及某些无机酸等）进攻电子密度降低的β-碳原子，产生一个因离域化而稳定的碳负离子中间体，然后是试剂的亲电部分与碳负离子（α-碳原子）快速结合：



例如：

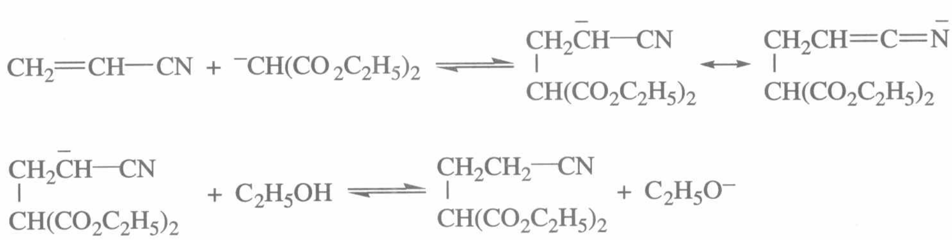


(A) 氰乙基化反应

在有机合成上具有重要意义的一个碳-碳双键的亲核加成反应，是亲核试剂 Nu^- 或 Nu: 对丙烯腈引发亲核加成，反应结果是在亲核试剂中引入一个氰乙基，因此丙烯腈的亲核加成反应又称为氰乙基化反应。氰乙基化反应是后面将要讨论的 Michael 反应的一个特例。

氰乙基化反应是在碱性催化剂存在下与含活泼氢的化合物（如水、醇、酚、酮、醛、氨、胺、硫化氢、脂肪族硝基化合物、卤代烃、乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯及其衍生物等）的反应。常用的碱通常是碱金属的氧化物、氢氧化物、烷氧化物、氢化物或氨基化物，也可以是季铵碱如氢氧化苄基三甲铵等。这些碱可将活泼氢化合物转变成更强的亲核体，然后对丙烯腈进行亲核加成。例如：

$$CH_2(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5O^- \rightleftharpoons {}^-CH(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5OH$$

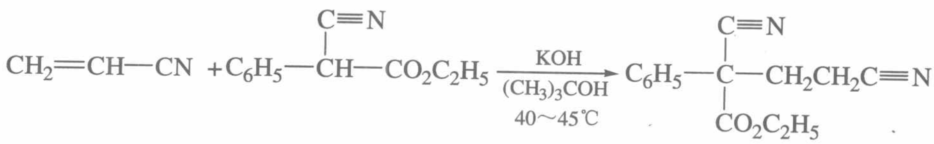


$$CH_2{=}CH{-}CN + PhOH \xrightarrow{NaOH} PhO{-}CH_2CH_2CN$$

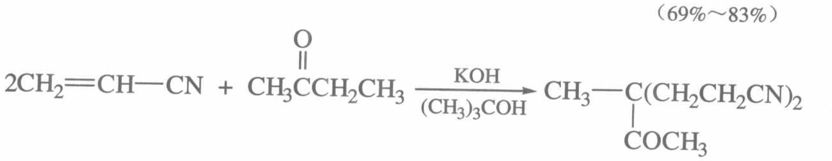
$$+ ROH \xrightarrow{RONa} RO{-}CH_2CH_2CN$$

$$+ RNH_2 \longrightarrow RNH{-}CH_2CH_2CN$$

$$+ H_2S \longrightarrow HS{-}CH_2CH_2CN$$



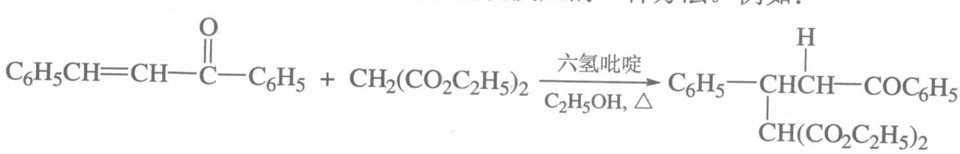
（69%～83%）



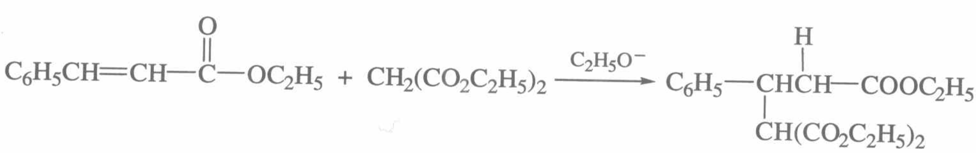
（89%）

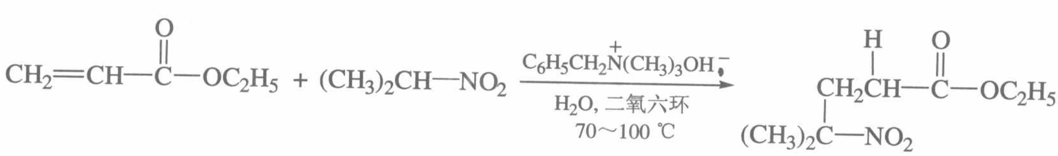
（B）Michael 反应

碳负离子（一般来自含活泼氢的化合物）对 α,β-不饱和酮、醛、腈、羰酸衍生物等的碳-碳双键的亲核加成反应，称为Michael（迈克尔）反应。用于这个反应的不饱和化合物通常称为Michael 受体，包括含有能使碳负离子中间体稳定化的官能团的任何不饱和体系。Michael 反应是构成活泼亚甲基化合物烷基化反应的一种方法。例如：

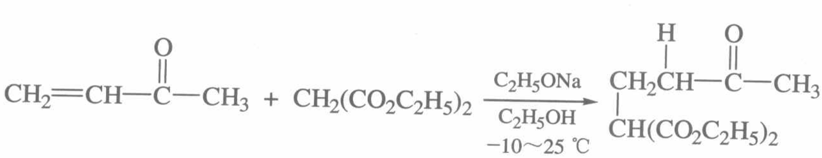


（98%）



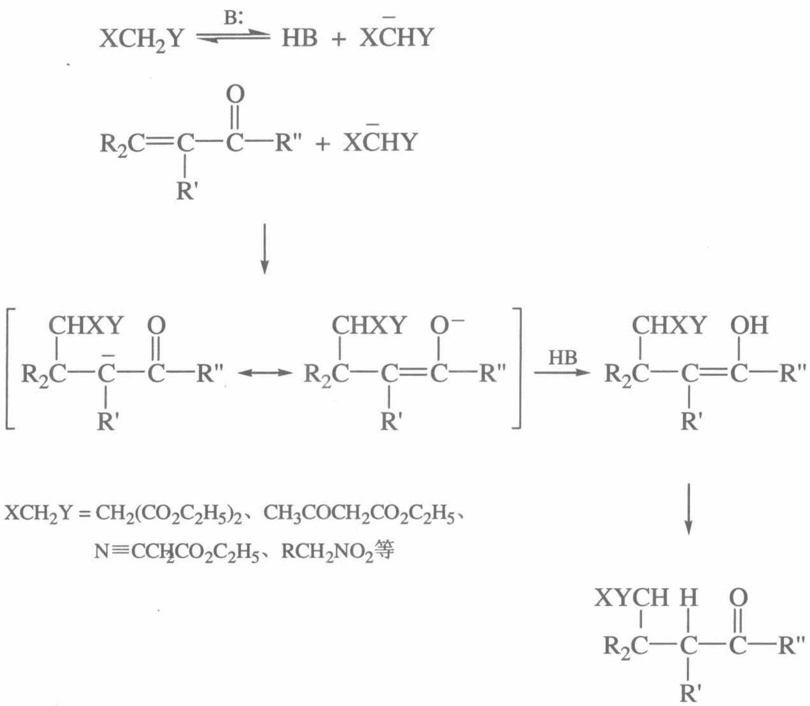


(80%～86%)



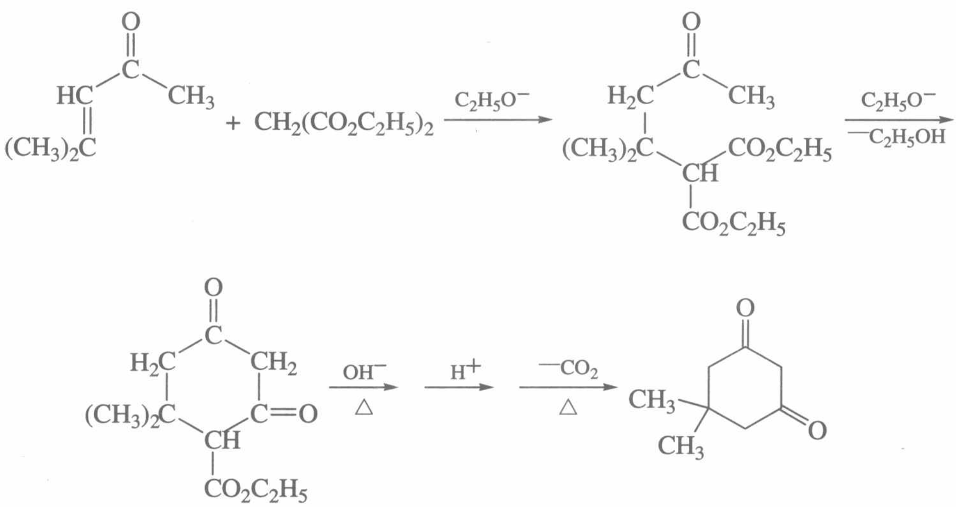
(71%)

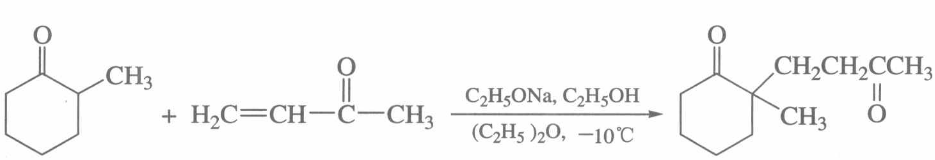
Michael 反应的历程被认为首先是含活泼氢化合物在碱催化下产生离域稳定的碳负离子中间体，然后是该中间体对取代烯烃亲核加成，生成 C — C 单键是该反应的限速步骤：

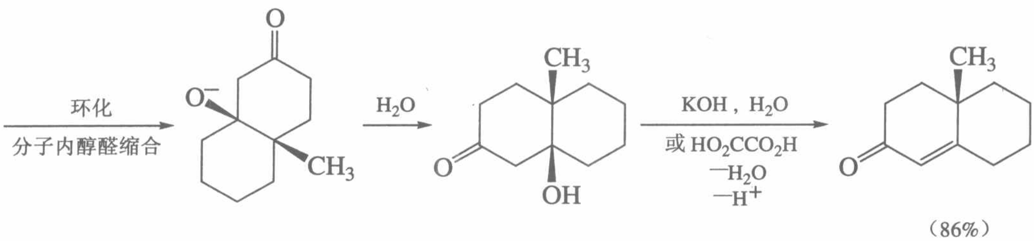


$XCH_2Y = CH_2(CO_2C_2H_5)_2$、$CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$、
$N{\equiv}CCH_2CO_2C_2H_5$、RCH_2NO_2等

Michael 反应是形成C —C 单键的重要方法，在有机合成上具有重要用途。例如，Michael 反应最重要的应用之一是Michael 加成后通过缩合能进行Robinson 环合反应，例如：

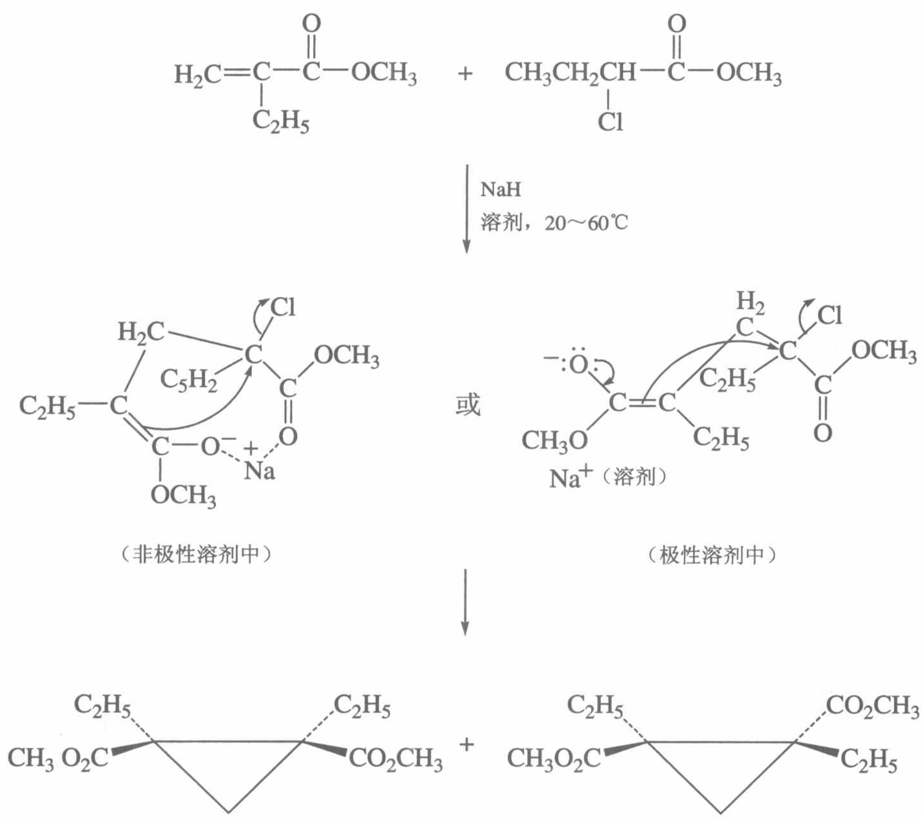






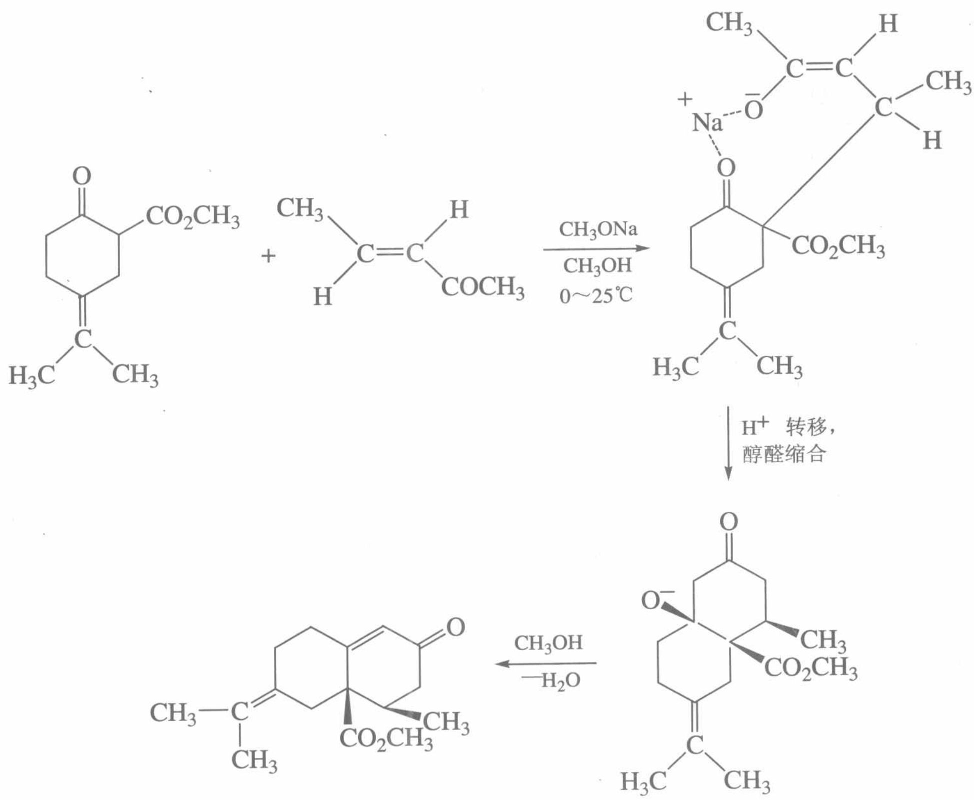
在上述Michael 反应中，不对称酮的加成主要发生在取代基较多的 α-碳原子上（而烯胺的结果与此相反），其原因是产生的碳负离子比较稳定和有利于Robinson 类环合反应的进行。

通过 Michael 反应再环化作用也可以用于合成环丙烷衍生物：

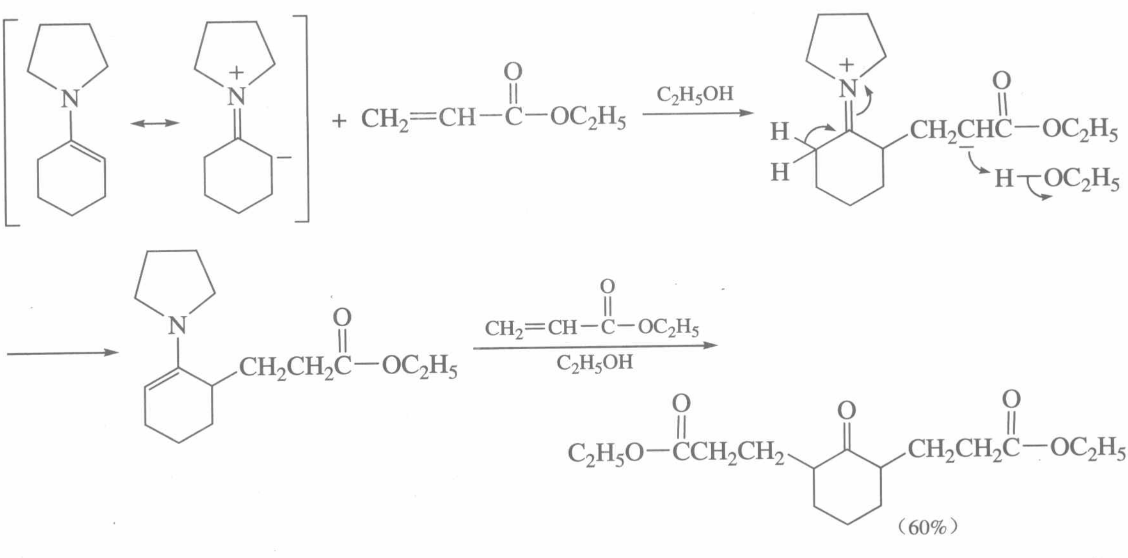


在上述反应中，其立体化学结果取决于溶剂的极性和金属离子的性质。一般来说，在非极性溶剂中形成空间不利的顺式异构体，而在极性溶剂中则产生反式异构体。

在下列反应的最初Michael 加成产物中，其立体化学结果必须使两个羰基保持彼此接近，并使其他空间相互作用降到最小。



Michael 反应在有机合成上的另一个重要应用是 α,β-不饱和羰基化合物与烯胺（将在 4.2 节中讨论）的反应：



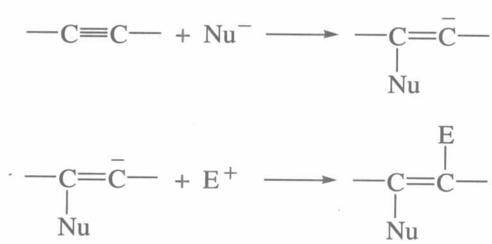
Michael 反应与其他烷基化反应的不同之处，在于生成烯醇负离子时所用的碱可以再生。此外，决定反应速率步骤即形成新C—C 键的一步是可逆的，并且是放热的，在碱存在下也

能发生自缩合反应（两个连续的Michael 反应，或者一个Michael 反应再加上Claisen 缩合反应）。因此，Michael 反应一般要求在温和的条件（如较低温度和较短时间）下进行，可以获得较好的产率。

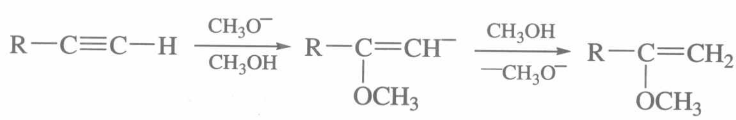
（2）碳-碳叁键的亲核加成

由于碳-碳叁键碳的$-I$效应，导致碳-碳叁键中的π电子比碳-碳双键中的π电子更靠近碳原子核而不容易给出电子，并且生成的碳正离子（sp杂化）也没有碳-碳双键生成的碳正离子（sp^2杂化）稳定，因此碳-碳叁键的亲电加成反应比碳-碳双键困难。但是，碳-碳叁键的亲核加成反应却比碳-碳双键容易进行，这是因为碳-碳叁键具有承受亲核加成的强烈倾向，并且所生成的碳负离子（乙烯基碳负离子，sp杂化）也比较稳定之故。

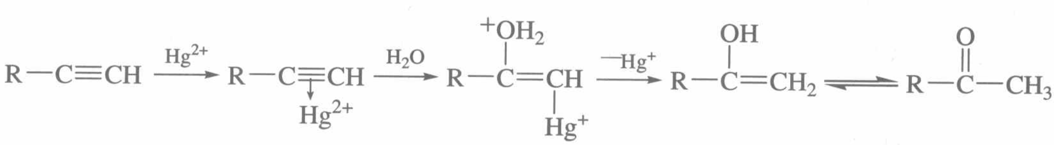
碳-碳叁键的亲核加成反应也是分步进行的离子型加成反应。反应的第一步是高碱度的负离子对叁键碳进攻，产生一个碳负离子中间体，然后是该中间体与亲核试剂中的亲电部分作用，从而完成亲核加成反应：

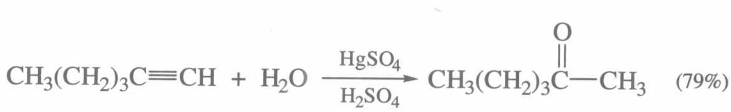


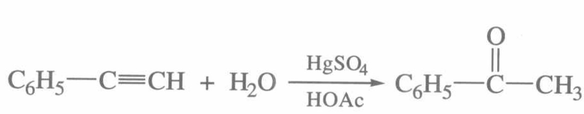
例如：

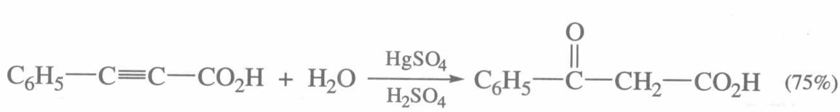


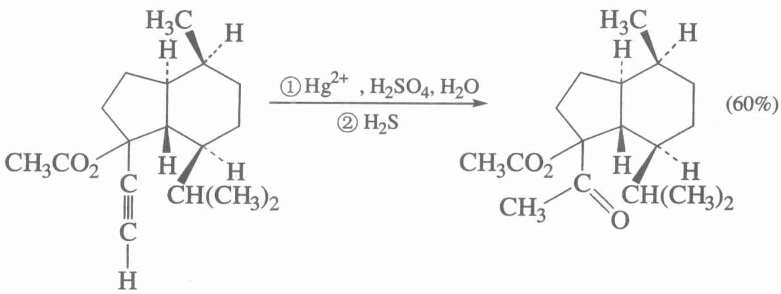
用汞离子催化的末端炔类的水合反应是一个合成甲基酮的重要方法。不对称炔将导致两种酮的混合物。



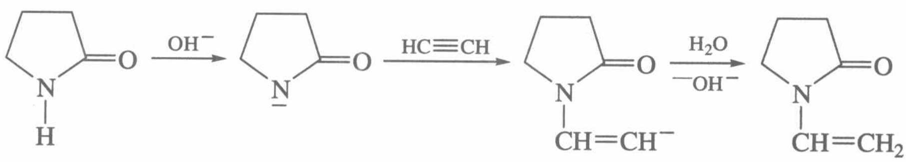






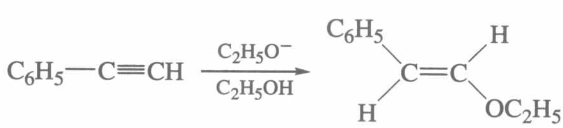


乙炔与亲核试剂吡咯烷-2-酮在氢氧化钾催化下，能生成聚乙烯吡咯烷-2-酮的单体——*N*-乙烯基吡咯烷-2-酮：



与上述反应相似，羰酸、酚类、硫醇、HCN 以及酰胺等也能对叁键进行亲核加成反应。

叁键的亲核加成反应，大多数具有反式加成的立体选择性。

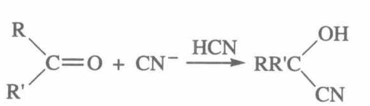


4.2 碳-氧双键的亲核加成反应

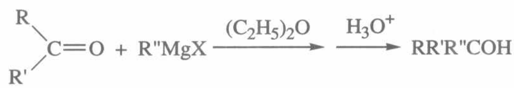
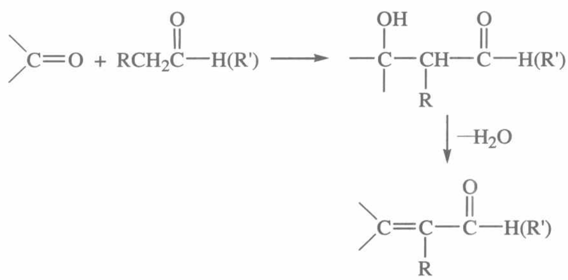
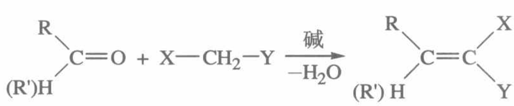
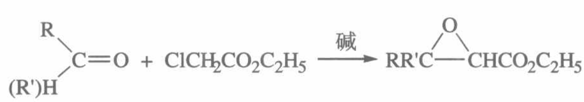
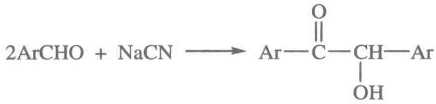
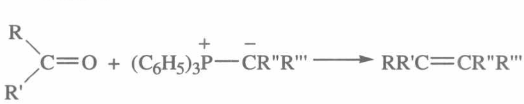
羰基是最常见的官能团之一，醛、酮、羧酸及其衍生物的大多数反应都与羰基密切相关，所以有关羰基亲核加成反应及其历程的研究以及羰基在有机合成中的反应都是很重要的。

羰基最简单的反应是同碱或Lewis 碱的反应，其最主要的反应简述于表4-6 中。

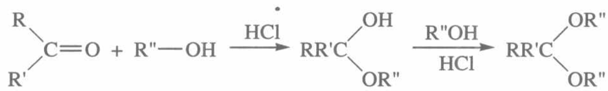
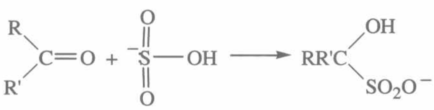
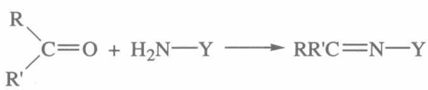
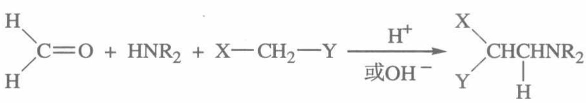
表4-6　羰基化合物的重要反应

反　　应	特　　点
HCN 对羰基的加成： 	R 或 R' = CH_3 或 H；七个碳以下的环酮

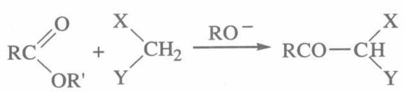
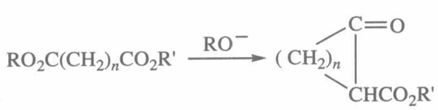
续表

反　应	特　点
Gringnard 试剂对羰基的加成： 	HCHO → 1°醇； RCHO → 2°醇； R_2CO → 3°醇； R"= 烷基、烯基、炔基、芳基
醇醛缩合反应： 	酸或碱催化；必须α－H；酮比醛要难些
Claisen-Schmidt 缩合反应： 	交叉醇醛缩合
Knoevenagel 缩合反应： 	X 和 Y = 吸电子基，如 CHO、COR、COOR、NO_2、CN、COOH、SOR、SO_2R 等；具有立体选择性，产物一般为反式异构体
Darzens 缩合反应： 	醛和酮具α－H；具有立体选择性
Benzoin 缩合反应： 	脂肪醛不发生此反应
Perkin 缩合反应： $ArCHO + (RCH_2CO)_2O \xrightarrow{RCH_2CO_2Na} ArCH{=}CHCO_2H$	酸酐具α－H
Wittig 反应： 	具有一定立体选择性；R 或 R' = 烷基或 H；R" 或 R''' = 烷基或 H

续表

反应	特点
醇对羰基的加成： 	酮比醛难些；用于保护羰基
亚硫酸氢盐对羰基的加成： 	R 或 R' = CH_3 或 H；或七个碳以下的环酮
氨及其衍生物对羰基的加成： 	反应介质 pH = 5 ～ 6；Y = H、OH、NH_2、NR_2、NHC_6H_5、$NHC_6H_3(NO_2)_2$-2,4、$NHCONH_2$
Mannich 反应 	R = 烷基或 H；XCH_2Y = 活泼亚甲基化合物
酯化和水解： $R-C(=O)-OH + R'OH \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} RCO-OR' + H_2O$	被空间效应所减速
酰氯醇解（酯化）： $R-C(=O)-Cl + R'OH \longrightarrow RCO-OR' + HCl$	酸或碱加速酯化；被空间效应所减速
酸酐醇解（酯化）： $(RCO)_2O + R'OH \longrightarrow RCO-OR' + RCOOH$	酸或碱加速酯化；被空间效应所减速
醇的酯交换反应： $RCOOR' + R''OH \rightleftharpoons RCO-OR'' + R'OH$	酸或碱加速酯化；被空间效应所减速
酸的酯交换反应： $RCOOR' + R''COOH \rightleftharpoons R''CO-OR' + RCOOH$	被空间效应所减速
羧酸氨解： $R-C(=O)-OH + HNR'_2 \longrightarrow RCO-NR'_2 + H_2O$	叔胺不生成酰胺
酰氯氨解： $R-C(=O)-Cl + HNR'_2 \longrightarrow RCO-NR'_2 + HCl$	吡啶或苛性钠作脱水剂（防止生成的 HCl 与另一分子胺作用）

续表

反　　　应	特　　　点
酸酐氨解： $(RCO)_2O + HNR'_2 \longrightarrow RCO—NR'_2 + RCOOH$	吡啶或苛性钠作脱水剂（防止生成的 ROOH 与另一分子胺作用）
酯氨解： $RCOOR'' + HNR'_2 \longrightarrow RCO—NR'_2 + R''OH$	条件缓和；碱性使反应活泼性增大；空间效应使反应活性降低
Claisen 酯缩合： 	XCH_2Y= 活泼亚甲基化合物
Dieckmann 酯缩合： 	n = 4 ～ 6；分子内 Claisen 反应

羰基化合物中的C═O 双键与烯烃中的C═C双键相似，也是由一个 σ 键和一个 π 键构成的。然而，C═O 双键不同于C═C 双键，前者由于高度电负性的氧的 $-I$ 效应，导致羰基化合物显示出偶极矩而具有永久的极性，以及它容易被极化：

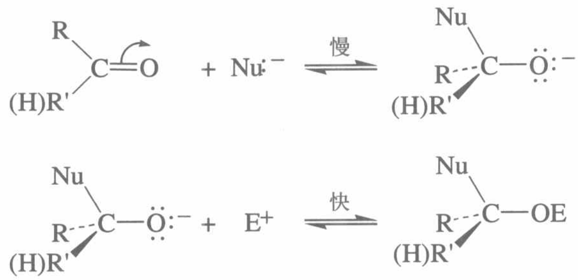


由于羰基的极性，使其具有两个反应中心，即在缺电子的碳上呈现正电中心，在富电子的氧上呈现负电中心，并且负电中心的氧因有容纳一个负电荷的能力（电负性强）而较正电中心的碳稳定，因此可以预料缺电子的羰基碳容易受到富电子的试剂即亲核试剂 (Nu^-) 的进攻而引起亲核加成反应（nucleophilic addition reaction），并且只有羰基碳与亲核试剂反应才能得到恒定的结果。实际上，亲电试剂进攻氧原子的反应没有多大意义，除非亲电体是一个酸（包括 Lewis 酸）。

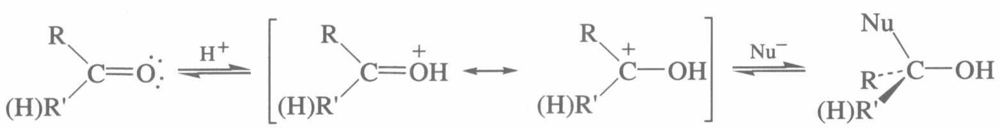
4.2.1 醛、酮的亲核加成反应

（1）亲核加成反应历程

动力学研究结果表明，醛、酮的亲核加成反应历程是分步进行的离子型反应，首先是亲核试剂进攻羰基碳形成四面体构型的氧负离子中间体，然后是氧负离子与亲电试剂结合而完成亲核加成反应：



在上述直接亲核加成反应中，决定反应速率的步骤是Nu^- 的进攻，因此一般认为是双分子反应，并且往往是可逆的（强亲核试剂如AlH_4^- 和RMgBr 除外），能够被酸或碱所催化。例如，羰基质子化后（质子在亲核试剂与羰基碳结合之前与羰基氧原子配位），明显地增加了羰基碳原子的正电性，从而提高了羰基的活性，有助于弱的亲核试剂（如H_2O、ROH 等）对羰基碳的进攻，使反应顺利进行：



碱可以使弱的亲核试剂如HNu 转变成较强的亲核试剂Nu^-，例如酮类与HCN 的亲核加成，碱能使反应加速（HCN + 碱 → CN^-），但酸则使反应减慢（虽然活化了羰基，但同时降低了亲核试剂的有效浓度：CN^- + HA → HCN + A^-），这表明H^+不参加决定反应速率的步骤。

（2）影响羰基亲核加成反应活性的因素

（A）电子因素

羰基碳上取代基的电子效应对羰基的活性具有一定的影响：具有$-I$和$-C$效应的取代基可增加羰基碳原子对亲核试剂的反应活性（增加了羰基碳的亲电性，提高了它对亲核进攻的敏感性）；具有$+I$和$+C$效应的取代基可降低羰基碳的活性，即降低了羰基碳的亲电性（见表 4-7 和表4-8）。

表4-7 取代苯甲醛与HCN加成的平衡常数

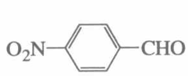
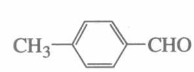
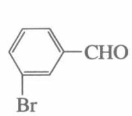
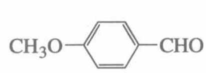
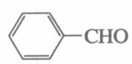
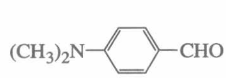
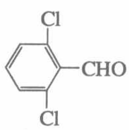
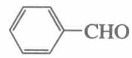
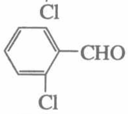
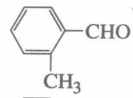
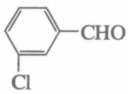
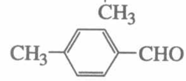
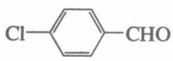
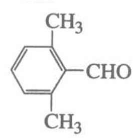
反　　应　　物	K	反　　应　　物	K
	1 820		110
	530		32
	210		2.6

表4-8　取代苯甲醛的Perkin反应产率

$$ArCH{=}O + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[\triangle]{CH_3CO_2Na} Ar{-}CH{=}CH{-}CO_2H$$

反　应　物	产率（%）	反　应　物	产率（%）
	82		40～60
	71		16
	63		33
	52		0

例如，25 ℃时下列羰基化合物的水合反应平衡常数K分别为：

$CH_3CH{=}O$	$CF_3CH{=}O$	$(CH_3)_2C{=}O$	$(CF_3)_2C{=}O$
1.06	2.9×10^4	1.44×10^{-3}	1.2×10^6

由于水是很弱的亲核试剂，所以大多数醛、酮的水合反应不易进行，水合平衡常数很小（通常将K值在10^4以下者视为可逆反应），远远地倾向于起始化合物一边：

$$R{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}R'(H) + H_2O \rightleftharpoons R{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle OH}{C}}{-}R'(H)$$

但是，像CF_3CHO、CCl_3CHO、$(CF_3)_2CO$等具有强吸电子基的醛、酮的反应活性很大，并且生成的水合物能以晶体形式析出。这说明吸电子基使原来的羰基化合物不稳定，对水合物的生成起了促进作用。

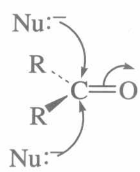
$$CCl_3CH{=}O + H_2O \rightleftharpoons CCl_3{-}\underset{OH}{CH}{-}OH$$

$$(CF_3)_2C{=}O + H_2O \rightleftharpoons (CF_3)_2\underset{OH}{C}{-}OH$$

然而，具有吸电子诱导效应的芳香基虽然会使过渡状态稳定，从而使反应加快，但它的共轭效应对反应物的稳定作用更大，因此总的结果是使羰基钝化。

（B）空间因素

羰基碳上取代基的空间效应对亲核加成反应活性的影响也很大。对于羰基的亲核加成反应，亲核试剂在羰基化合物平面的上方和下方并且靠近羰基碳的后侧进攻羰基碳，在能量上较为有利（亲核试剂与羰基氧之间存在静电斥力）：



因此，R 的体积越大，将对亲核试剂进攻羰基碳产生屏蔽作用，使其反应活性降低。此外，在决定反应速率步骤中，羰基碳原子由sp^2杂化转变成sp^3杂化（即键角由原来的约120° 变为约 109.5°）时，较大的 R 和Nu 之间的空间障碍增大，使过渡状态更为拥挤，即增加了轨道相互排斥作用和 van de waals 排斥作用，结果造成能量升高，反应速率下降。表4-9 和表4- 10 说明了不同体积的 R 对亲核加成反应活性的影响。

表4-9 醛、酮与$NaHSO_3$加成产率（1小时）

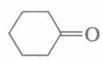
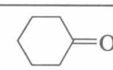
反　应　物	产率 /%	反　应　物	产率 /%
CH_3CHO	88.7	$(CH_3)_3CCOCH_3$	6.6
CH_3COCH_3	56.2	$(C_2H_5)_2CO$	2.0
$C_2H_5COCH_3$	36.4	$PhCOCH_3$	1.0
n-$C_3H_7COCH_3$	23.4		35.0
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	12.3		

表4-10 $NaBH_4$还原醛、酮的反应速率



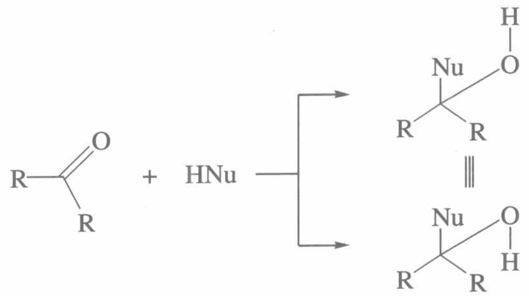
反　应　物	PhCHO	PhCOPh	$PhCOCH_3$	$(CH_3)_2CO$	
$k/10^{-4}mol^{-1}\cdot s^{-1}$	12400	1.9	2.0	15.1	161

（C）亲核试剂因素

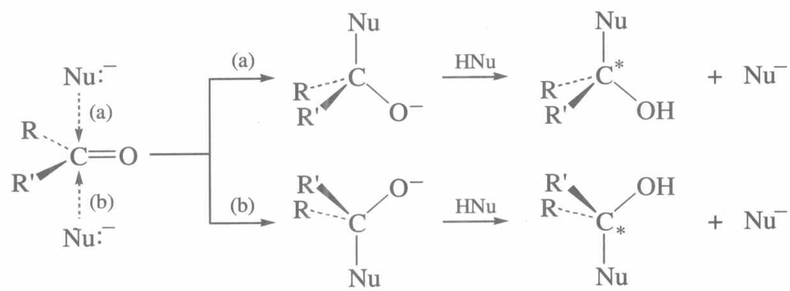
同样原因，对一个稳定的羰基化合物来说，亲核试剂体积的增大，也导致反应速率的降低。但亲核试剂的亲核性增强，平衡常数增大（高度极化的亲核试剂具有较强的亲核能力）。各类亲核试剂的亲核性次序是：碳＞硫＞氮＞氧。

（3）羰基亲核加成反应的立体化学

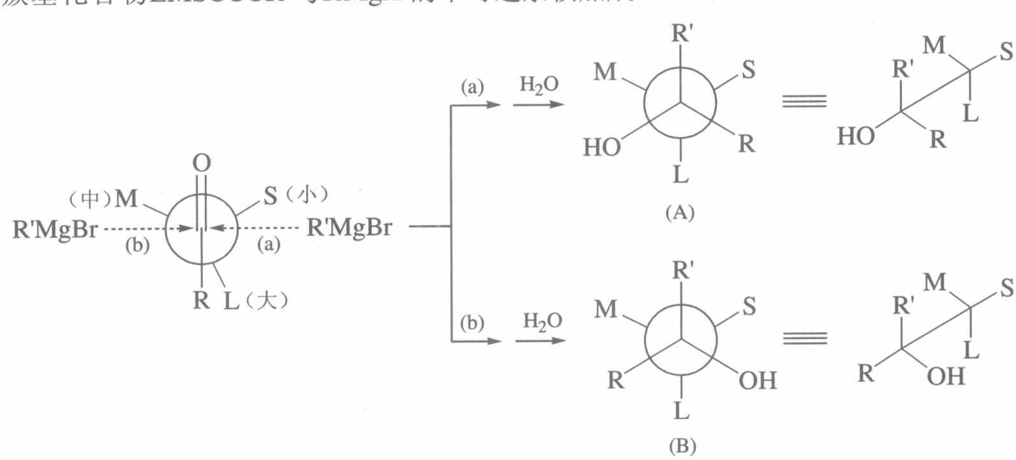
由于羰基具有平面构型，所以 HNu 对羰基的亲核加成没有立体选择性：



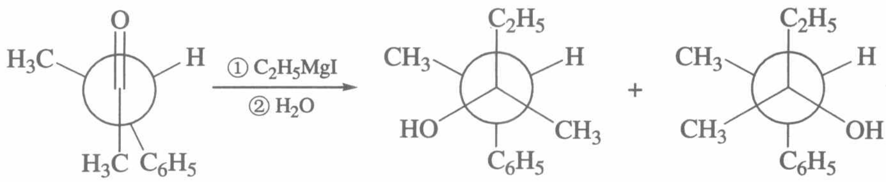
当羰基上取代基的空间条件相同时，HNu 对RR'CO 型羰基化合物的加成在羰基平面两侧进攻的概率是相等的，如果在加成物中引入一个手性中心，其产物是外消旋体：



当羰基化合物的 α-C 为手性碳原子时，羰基两面的空间条件便不再相等，则亲核加成反应产物为两个非对映体，其反应立体选择性遵从Cram 规则：最稳定的构象是羰基位于中等大小的基团和最小基团之间（这时羰基周围位阻最小），试剂优先从最小基团一侧进攻羰基，例如羰基化合物LMSCCOR 与R'MgX 的不可逆亲核加成：

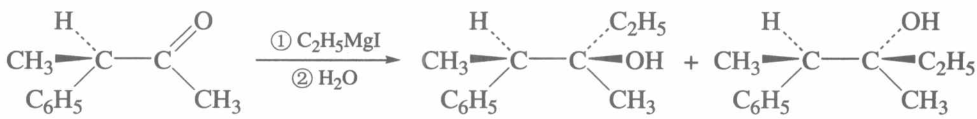


显然，亲核试剂从位阻小的S 一侧进攻羰基碳原子通过拥挤度较小（能量低）的过渡状态有利于反应的进行，因此上式中的（A）为优势产物。例如：

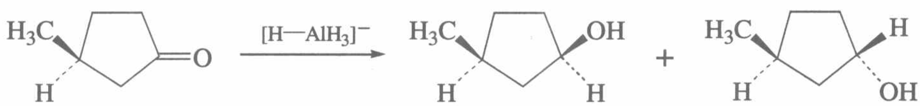


3-苯基-2-丁酮　　（75%）(A)　　（25%）(B)

或

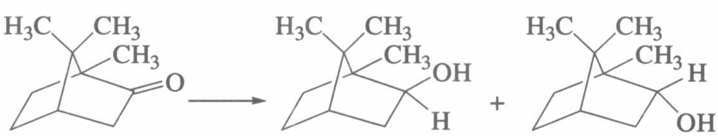


(A)　　(B)



（60%）　　（40%）

在樟脑分子中（如下式所示），六元环被桥碳所固定，即不能翻转，因而桥碳一侧位阻较大，所以亲核试剂从桥的下面进攻羰基较为有利：



	异冰片	冰片
$NaBH_4$	（86%）	（14%）
$LiBH(CH(CH_3)CH_2CH_3)_3$	（99.6%）	（0.4%）

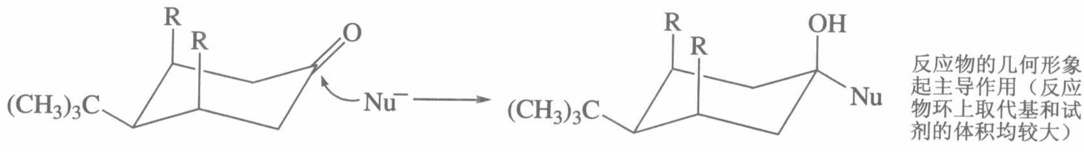
根据Cram 规则，可以预测某些醛、酮的亲核加成反应中两个非对映体产物的分布情况（见表4-11）。

表4-11　醛、酮亲核加成反应的立体选择性

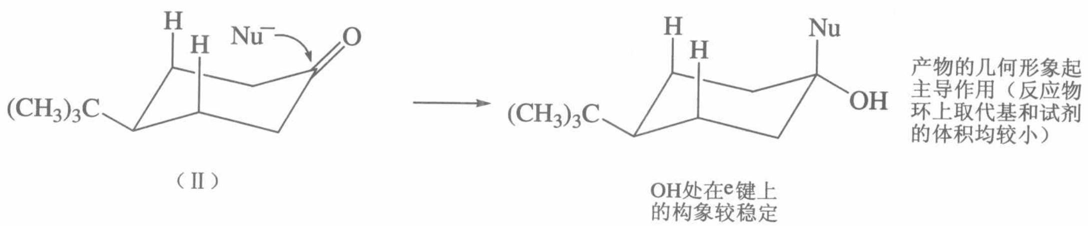
L	M	S	R	M'—R'	A/B
Ph	C_2H_5	H	H	CH_3MgI	2.5
Ph	C_2H_5	H	H	C_2H_5MgI	3.0
Ph	CH_3	H	H	CH_3MgI	2.0
Ph	CH_3	H	H	C_2H_5MgI	3.0
C_2H_5	CH_3	H	H	CH_3MgI	1.5
Ph	CH_3	H	CH_3	$LiAlH_4$	2.6
Ph	CH_3	H	$(CH_3)_2CH$	$LiAlH_4$	5.0
Ph	CH_3	H	$(CH_3)_3C$	$LiAlH_4$	4.9
Ph	CH_3	H	Ph	$LiAlH_4$	4.0

Cram 规则应用很广泛，但仅适用于动力学控制的反应，即分离得到的产物是受反应速率制约的，对热力学控制的反应则形成更为稳定的产物。

对于构象变化有局限的环酮的亲核加成反应，其立体选择性需要考虑两种因素：①试剂进攻羰基的取向决定于反应物分子的几何形象；②形成产物的稳定性取决于产物分子的几何形象。例如：



（Ⅰ）



（Ⅱ）

这是因为：(Ⅰ) 的过渡状态与反应基质的能量相近(放热反应)；(Ⅱ) 的过渡状态与产物的能量相近（吸热反应），如图4−3 所示。

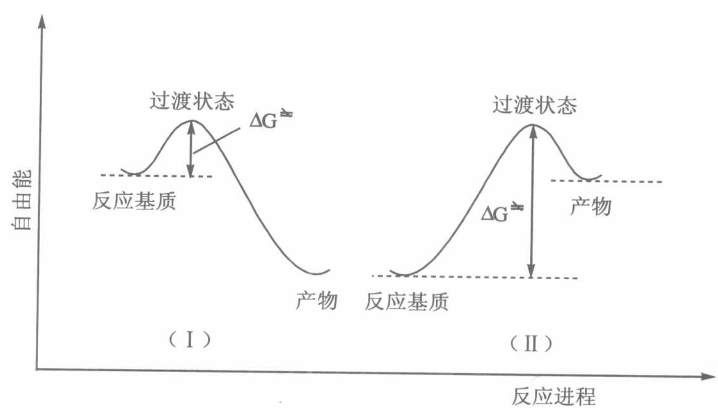


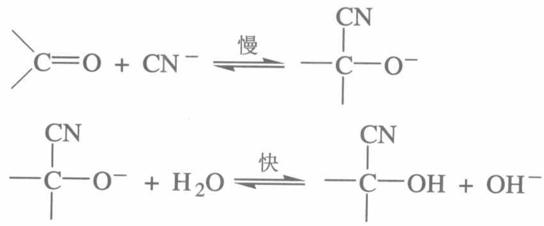
图 4−3　（Ⅰ）和（Ⅱ）的自由能曲线

（4）醛、酮的亲核加成反应范围和限制

（A）与 HCN 的加成

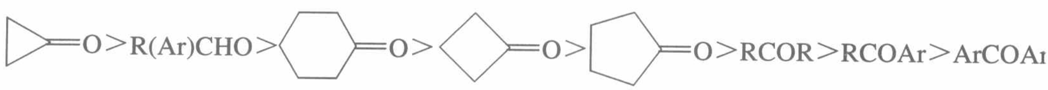
羰基化合物与HCN 的加成只涉及一个简单的碳负离子中间体的反应，它的反应历程是由Lapworth 于1903 年首先确认的。由于HCN 是一种很弱的酸，所以它并不是很有效的亲核试剂，例如丙酮与HCN 单独加成时，经3~4 小时后只完成反应的一半，若加入大量的酸时，放置几星期也观察不到反应现象，但加入微量的碱，反应几分钟内即可完成。由此可以证明，碱能催化羰基与HCN 的亲核加成，因为碱使HCN 转变成亲核性相当强的CN^-：

$$HCN \xrightleftharpoons{OH^-} H_2O + CN^-$$



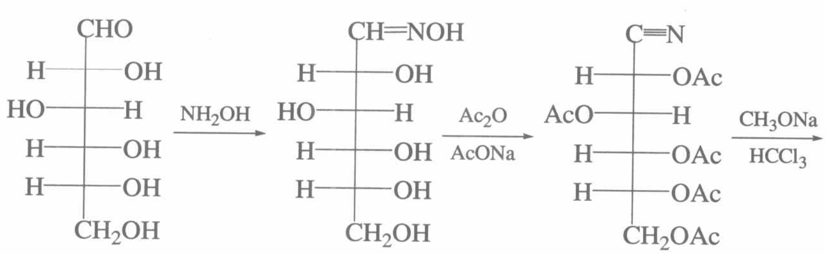
由于HCN是一种很弱的亲核试剂，所以HCN对羰基的加成是可逆的，并且平衡趋向于起始物一边。但足够强的碱有利于HCN的电离，因此碱的催化是该反应的必要条件。一般来说，影响反应速率（K）的因素，也以同样的方式影响平衡位置（K）。所以，这一反应对醛类和脂肪族甲基酮类及含有七个碳以下的环酮类可作为制备方法，但对ArCOR则难于进行，对ArCOAr则根本不发生作用。这种情况对其他的简单亲核加成反应也同样是适用的。

羰基的反应活性次序是：

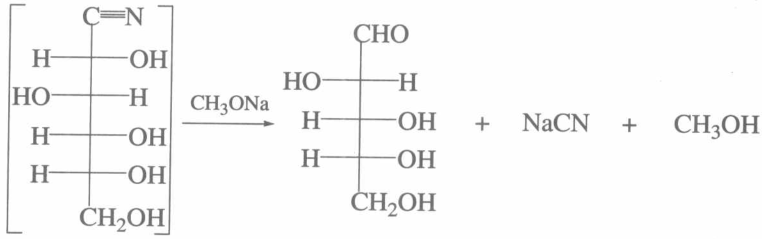


上述活性次序中影响环酮的活性因素：三、四、五元环为角张力（加成前角张力较大，加成产物中的角张力较小）；六元环为非键张力[角张力变化适中，但非键张力增加为零（在加成产物中所有的构象都为交叉式）]。

氰醇的碱性裂解生成醛，该反应被用来将醛糖降解为低一级的糖[Wohl（沃尔）降解]：



D-葡萄糖



D-阿拉伯糖

（B）与 Gringnard 试剂的加成

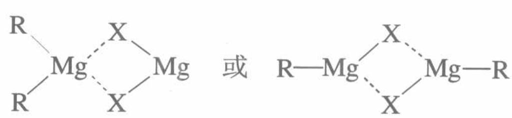
Gringnard 试剂（有机镁化合物）是有机金属试剂中最重要的试剂，其最重要的制备方法是将卤代烷或芳基卤与金属镁在无水乙醚（或较高级的醚类：二丁基醚、苯甲醚、四氢呋喃等）中作用而成：

$$R{-}X + Mg \xrightarrow[\text{（溶剂）}]{\text{无水乙醚}} RMgX$$

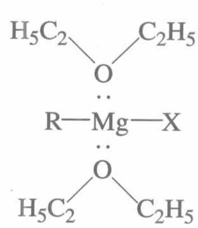
Gringnard 试剂的结构目前还不清楚。1929 年Schlenk 提出在溶液中Gringnard 试剂的主要形式可能是R_2Mg 和MgX_2与 2RMgX 处于平衡状态，即

$$2RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg \cdot MgX_2$$

现代NMR 谱的研究结果表明，该试剂为一双分子化合物，其结构可能是下列络合物结构之一：

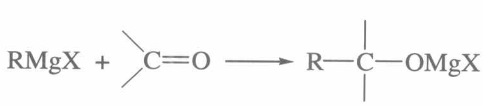


固体C_6H_5MgBr 的X-射线研究确认该试剂中乙醚的作用是与RMgX 形成一个稳定的复合物：

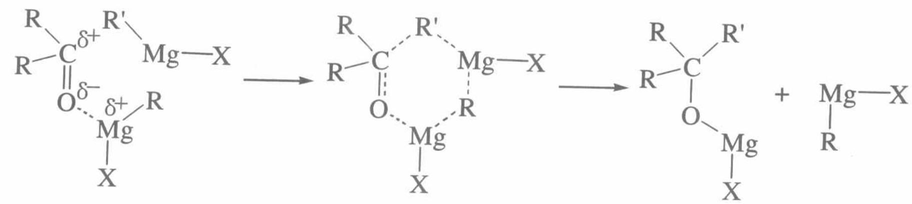


但由于RMgX 式既广泛又简单，故人们仍然习惯用它来表示Gringnard 试剂。在卤代烷与镁的反应中，卤代烷的反应速率以碘代烷最快，氯代烷最慢，但氯代烷的产量比溴代烷和碘代烷最高。芳基卤一般比烷基卤不活泼，只有其碘化物和溴化物才能发生反应。

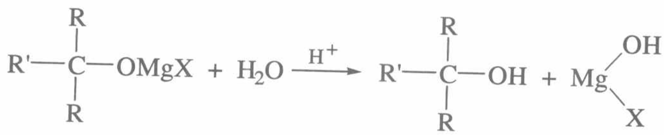
由于碳-镁键是高度极化的共价键，所以 RMgX 可以作为亲核试剂与亲电子物质即含活泼氢的化合物、卤代烷、金属卤化物和带有极性双键的羰基化合物进行亲核加成反应，例如与醛、酮的加成：



但有证据证明，只有第二个分子的Gringnard 试剂或另一个Lewis 酸（如$MgBr_2$）的镁原子与羰基上的氧原子形成环状络合物时（作为Lewis 酸催化剂，以提高羰基的低亲电活性和有机镁化合物的亲核能力），反应才能发生：



生成的烷氧基卤化镁随即水解，从而完成亲核加成反应：

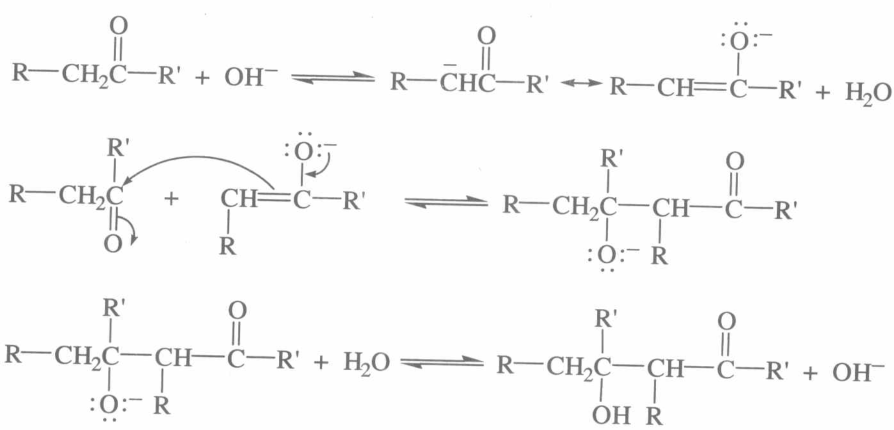


Gringnard 试剂具有高度的化学反应活泼性，其中的烷基碳具有相当的碳负离子特征，是一个很强的亲核体，其亲核加成反应为不可逆的。利用该反应可以从甲醛制取甲醇或伯醇，从其他醛制得仲醇，从酮制取叔醇，从二氧化碳制取羧酸。该反应是将不同结构的基团连在一起的重要方法。

（C）醇醛缩合反应和 Claisen-Schmidt 反应

具有 α-H 原子的醛或酮在碱或酸催化下作用生成 β-羟基醛或酮的反应，称为醇醛缩合反应或称羟醛缩合反应。

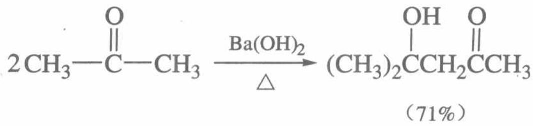
在碱催化的醇醛缩合反应中，常用的碱为碱金属或碱土金属的氢氧化物，其作用是摘取一分子醛或酮的 α-H 质子，以产生强亲核试剂烯醇负离子，后者对另一分子醛或酮的羰基发生加成，再质子化，从而实现下列平衡：



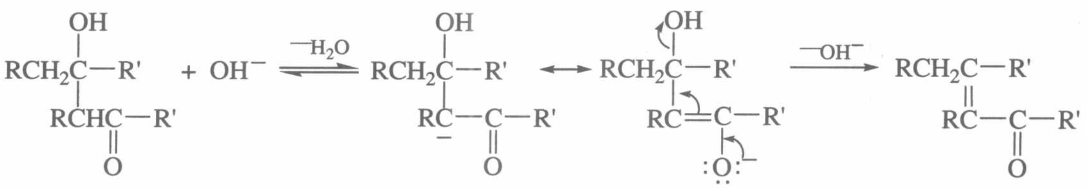
R' = H或烷基

动力学研究表明，在醛（如乙醛）的缩合反应中，烯醇负离子的形成是决定反应速率的步骤；在酮（如空间位阻比乙醛大的丙酮）的缩合反应中，烯醇负离子与羰基的加成是决定反应速率的步骤。醛的反应使平衡右移，但酮则使平衡显著地倾向于左边。这是因为酮中羰基碳上的空间效应和电子效应使羰基的亲电性降低以及酮生成的烯醇负离子没有醛的稳定之故。如果使用Soxhlet 提取器将随时生成的 β-羟基酮连续不断地脱离催化剂，常常也能从酮

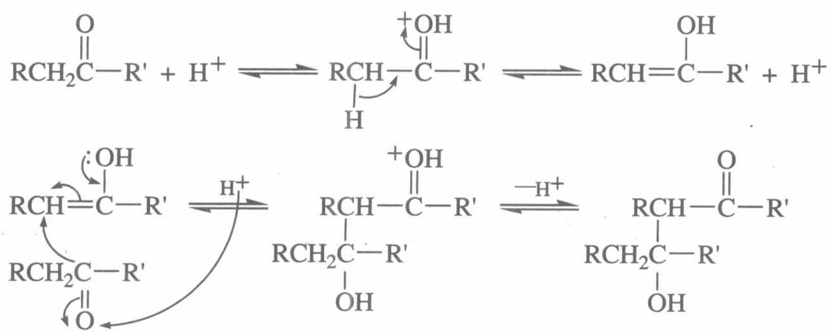
制得高产率的产物。例如：



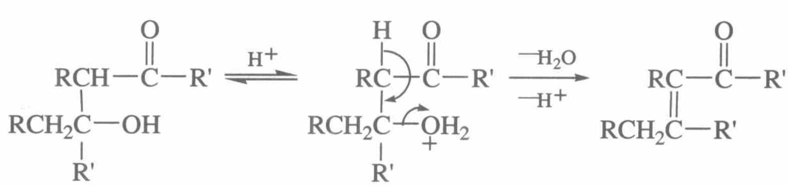
碱催化下的醇醛缩合产物 β-羟基羰基化合物，在加热的条件下常发生脱水反应形成 α，β-不饱和羰基化合物。虽然碱催化的脱水反应一步往往是可逆的，但消除水形成低能量的共轭双键体系通常能够推进不利的平衡作用。脱水反应一般被认为是由形成的烯醇负离子开始的，随后再按ElcB 过程消除OH^-：



酸催化的醇醛缩合反应被认为是通过羰基质子化后形成一定浓度的烯醇，受到另一个质子化羰基化合物（即碳正离子）的亲电进攻来实现的：

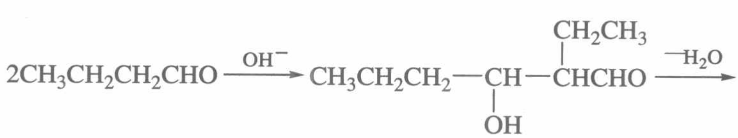


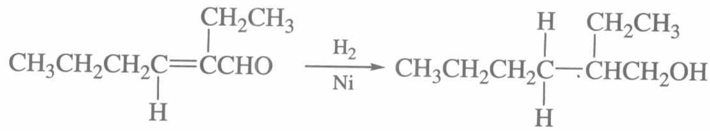
在酸性条件下 α,β-不饱和羰基化合物极易发生脱水反应，尤其是叔碳上的羟基：



常用的催化剂为硫酸、盐酸、对甲苯磺酸及三氟化硼等。

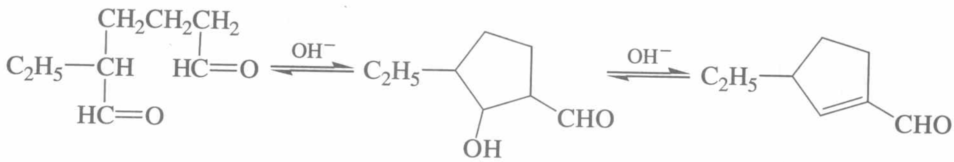
醇醛自身缩合是生成碳-碳键的重要反应之一，而且醇醛分子中含有活泼的醛基和醇羟基容易进一步转化成其他的化合物，所以在有机合成上具有一定的意义。例如，工业上可以利用此反应来制备高碳醇2-乙基己醇：





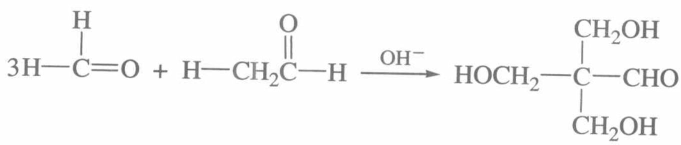
2-乙基己醇在工业上大量用于合成邻苯二甲酸二辛酯，该酯是聚氯乙烯的增塑剂。

适当的二醛或酮能够进行分子内缩合，发生环化反应：

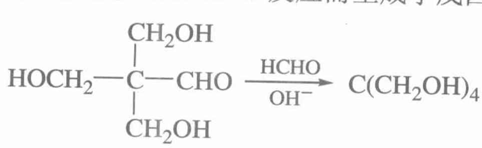


两种不同的醛或酮的醇醛缩合（称为混合或交叉醇醛缩合），一般得到缩合产物的混合物，即两种自身缩合产物和两种交叉缩合产物。由于分离四种混合物比较困难，因此在有机合成中没有实际意义。

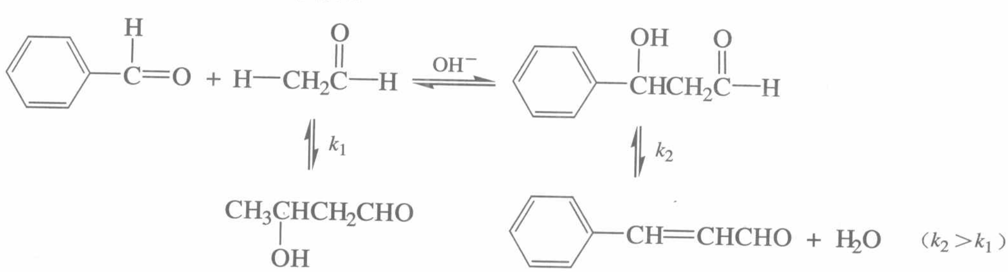
不具 α-H 原子的醛或酮不能够发生醇醛缩合反应，但它可以与具有 α-H 原子的醛或酮发生交叉的醇醛缩合，例如甲醛（提供羰基）与乙醛的缩合，乙醛分子中的所有 α-H 原子均被取代生成三羟甲基化合物：



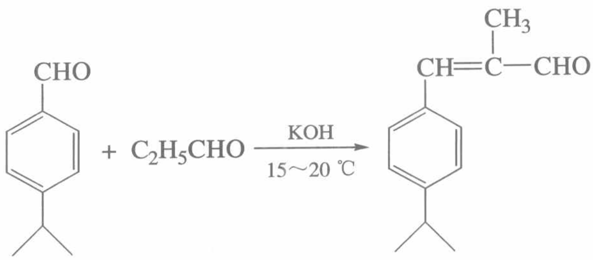
这种羟甲基化合物很容易发生交叉的 Cannizzaro 反应而生成季戊四醇：

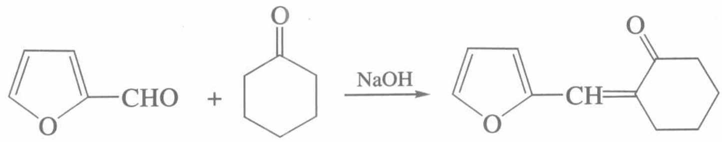


芳香醛与具有 α-H 原子的脂肪醛或酮在碱催化下缩合生成 α,β-不饱和醛或酮的反应，称为 Claisen - Schmidt 反应。例如：



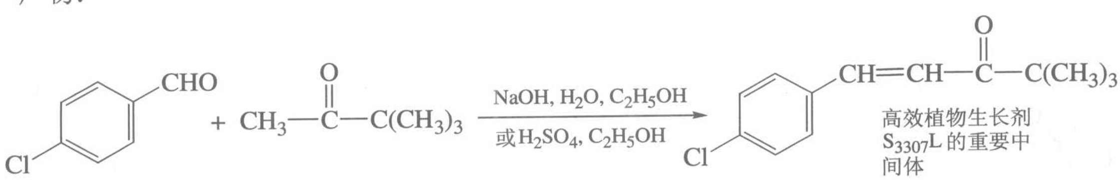
在 Claisen - Schmidt 反应中，由于芳香醛只能提供被亲核试剂进攻的羰基，因此不能发生自身缩合。此外，由于芳环对生成的羟基的活化作用能够促进水的失去，而且产物中双键与芳环、羰基的共轭稳定作用使消除水的一步平衡常数增大，因而该反应具有较高产率的目标产物。例如：



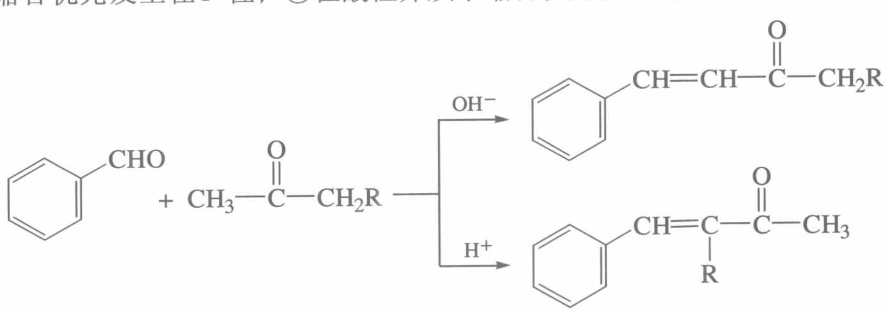


（88%）

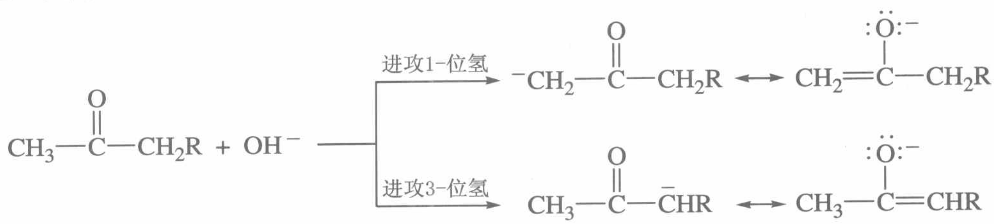
如果芳香醛与只有一个 α-位上有活泼氢原子的不对称酮的缩合，在碱或酸催下均得到同一产物：



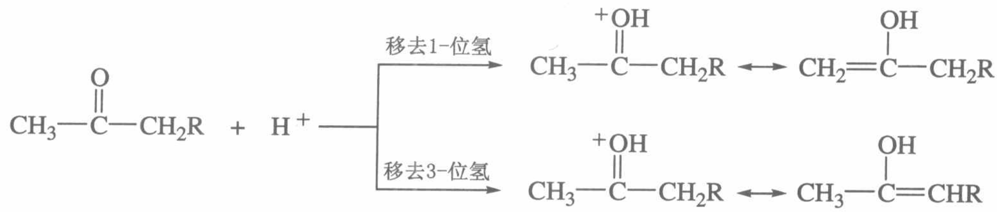
芳香醛与两个 α-碳原子上都有活泼氢的酮进行缩合时，则得到两种不同的产物：①在碱性介质中缩合优先发生在1-位；②在酸性介质中缩合优先发生在3-位：



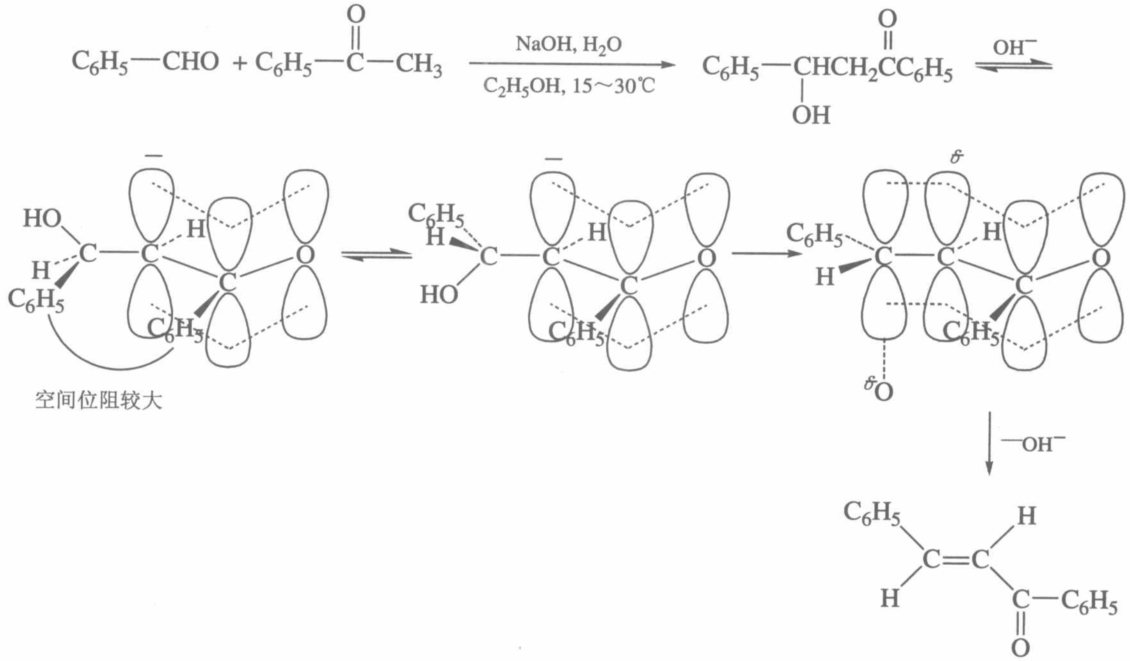
这是因为在碱性介质中，碱进攻1-位氢生成的烯醇负离子比进攻3-位氢生成的烯醇负离子在能量上更为有利（电子效应和空间效应）：



而在酸性介质中，移去3-位氢质子生成的烯醇比移去1-位氢质子生成的烯醇更稳定（超共轭效应）：

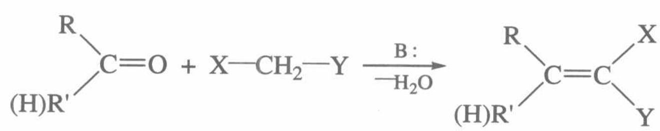


Claisen-Schmidt 碱催化缩合反应通常具有一定的立体选择性，其缩合产物的构型一般是羰基与其 β-碳原子上的较大基团处于反式的位置。其原因是优先发生脱水反应所形成的过渡状态，是在能量上比较有利的平面体系的烯醇负离子与 β-碳原子上的取代基之间具有较小空间位阻的构象。



（D）Knoevenagel 缩合反应

醛或酮与一个活泼亚甲基化合物如X—CH_2—Y（X 和Y 为吸电子基）在有机碱存在下发生缩合生成 α,β-不饱和化合物的反应，称为 Knoevenagel（柯诺瓦诺格）缩合反应。



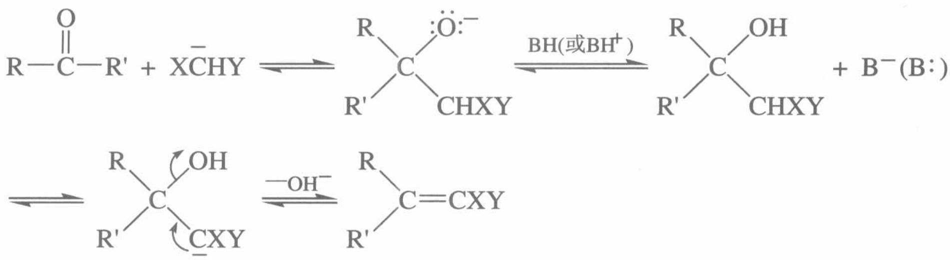
X = $CO_2C_2H_5$、CN、NO_2 等

Y = CHO、COR、CO_2R、NO_2、CN、CO_2H 等

B: = RNH_2、R_2NH、R_3N、吡啶、六氢吡啶、哌啶等

Knoevenagel 缩合反应是与Claisen-Schmidt 反应相关的一类反应，它也是通过中间的醇醛产物的脱水反应来强制缩合反应达到完成的。其反应历程表示如下：

$$X—CH_2—Y + B^-（B:）\rightleftharpoons X—\overset{-}{C}H—Y + BH（BH^+）$$



Knoevenagel 缩合反应特点：

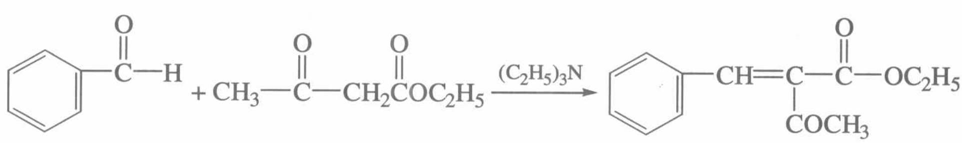
• 碱的作用是促进生成烯醇负离子，但它在反应中并未消耗（在下一步反应中重新产生），因此反应可以使用催化量的碱（而不需化学计量的碱）。

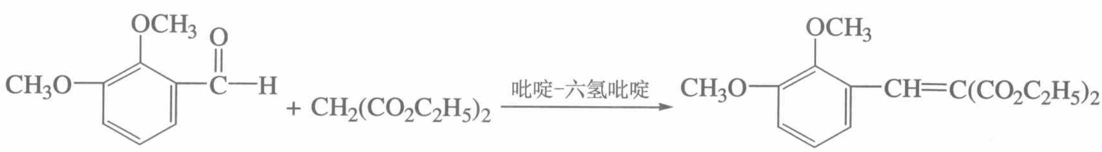
• 由于在羰基化合物引入之前，并不需要把XCH_2Y化合物完全转变成烯醇负离子，所以该缩合反应能够使用比OH^-和RO^-弱的有机碱。

• 该反应的所有步骤在理论上都是可逆的，但通过消除最后一步中生成的水，可以促进平衡右移。

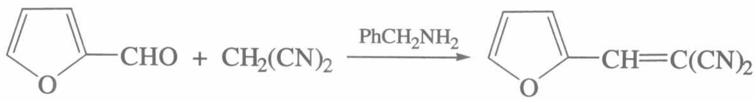
• 如果反应体系含有一种以上碳负离子源和（或）一种以上的羰基，则经由最稳定的碳负离子中间体，在最亲电性的羰基碳原子上进攻的缩合反应优先发生。

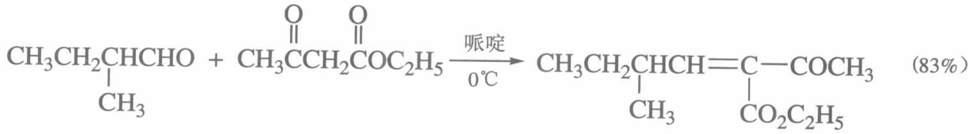
在Knoevenagel 缩合反应中，活泼亚甲基化合物的X 和Y 都是$-C$ 效应基团，因而活泼亚甲基化合物具有特别强的C — H 酸性，能够在相对较弱的碱存在下形成高度稳定的烯醇负离子与醛，以及像丙酮、环己酮等活泼的酮发生缩合反应。例如：







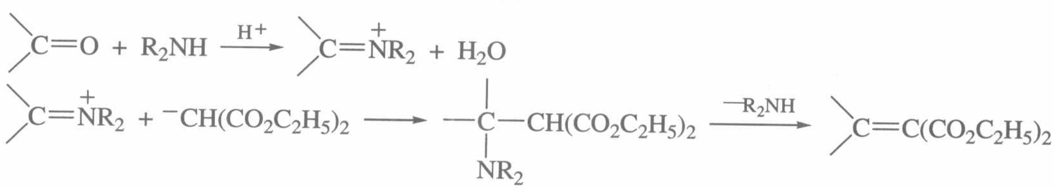




在上述反应中，RCH_2CHO 型的醛虽然在理论上能够发生自缩合，但弱碱不足以产生有效的平衡浓度的烯醇负离子，因而自缩合反应很少发生。

对于不活泼的酮来说，必须采用丙二腈和氰乙酸酯才能获得高产率的缩合产物。这种选择性可能是由于酮的亲电性低或空间位阻增加，也可能是氰基使亲核试剂亲核性增强或空间因素要求减小之故。

实验表明，在Knoevenagel 缩合反应中，伯胺和仲胺有利于形成亚胺中间体，因而加入催化量的有机酸，往往增加缩合产物的产率。其作用可能是催化醛或酮与胺生成高亲电性的亚胺（或亚胺盐）中间体，随后该中间体与由活泼亚甲基化合物衍生的烯醇负离子或烯醇反应，经胺基化合物的消除反应生成不饱和产物：



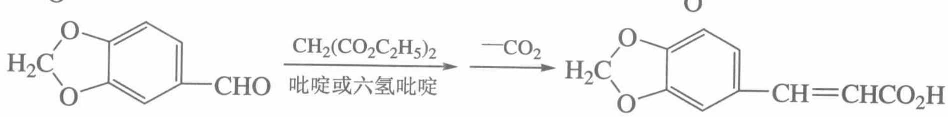
在Knoevenagel 缩合反应中，通常生成以E-异构体为主的不饱和化合物。

Knoevenagel 缩合反应在有机合成上很有用，例如丁烯酸、山梨酸、呋喃丙烯酸及胡椒丙烯酸等都可以用这个方法制得：

$$CH_3CHO + CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{\text{有机碱}} \xrightarrow{-CO_2} CH_3CH{=}CHCO_2H$$

$$CH_3CH{=}CH{-}CHO + CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{\text{有机碱}} \xrightarrow{-CO_2} CH_3CH{=}CHCH{=}CHCO_2H$$

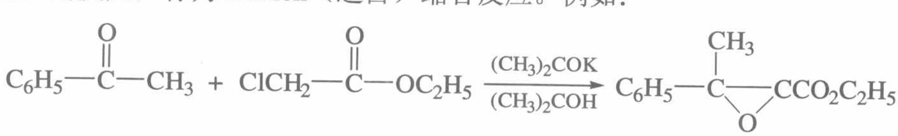




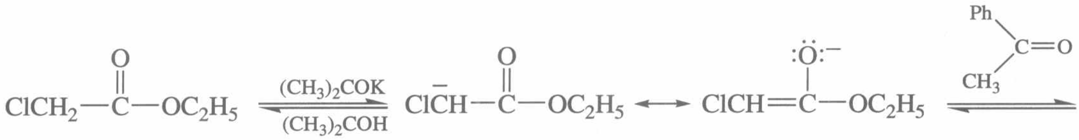
胡椒醛　　　　胡椒丙烯酸

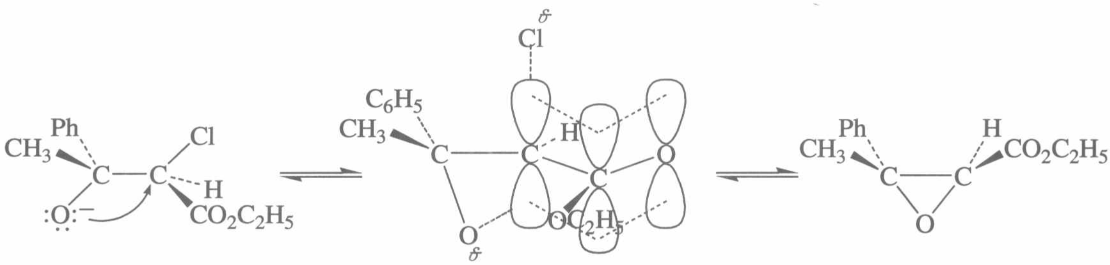
（E） Darzen 缩合反应

一个 α-卤代酸酯在强碱（如叔醇钠或钾、氨基钠等）的作用下与一个酮或芳香醛（其他醛易发生自缩合）反应，通过醇醛缩合中间产物分子内关环而生成 α,β-环氧酸酯（亦称缩水甘油酸酯）的反应，称为 Darzen（达占）缩合反应。例如：



该反应的历程首先是 α-卤代酸酯在强碱的作用下失去 α-H 质子产生烯醇负离子，然后是烯醇负离子对羰基亲核进攻形成醇醛缩合中间产物，后者发生分子内亲核取代反应(S_N2，不再质子化) 得到 α，β-环氧酸酯：

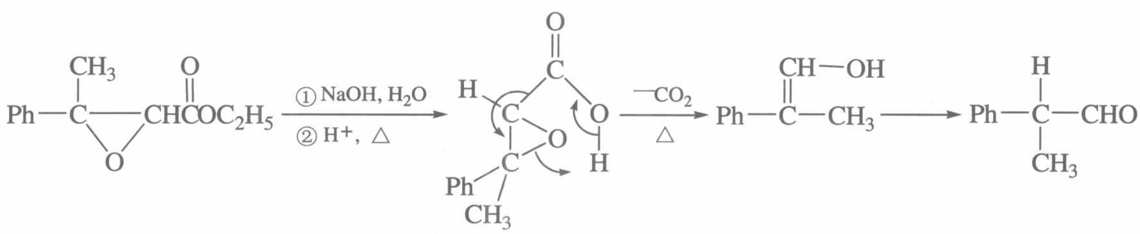




（主要产物）

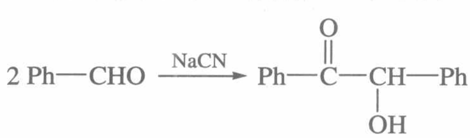
由于在上述缩合反应的过渡状态中（S_N2）包含酯基的 π 轨道与 α-碳原子上的 p 轨道的交叠，所以在 β-碳原子上的较大的取代基与酯基处于反式位置时的几何构型在能量上才是最有利的，因而该反应的主要产物是生成酯基与 β-碳原子上较大基团呈反式的立体异构体。

α，β-环氧酸酯很不稳定，容易发生水解生成游离羧酸，然后加热脱羧，经烯醇式重排生成比原来的醛或酮多一个碳原子的醛或酮。因此，Darzen 缩合反应对于制备醛或酮具有一定的意义。例如：

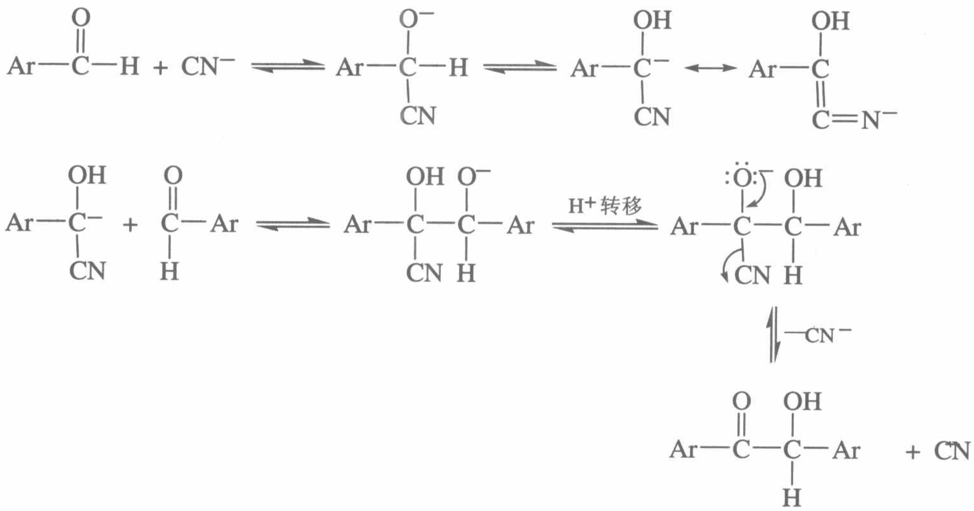


（F）Benzoin 缩合反应

芳香醛类（Ar—CHO）用 KCN 或 NaCN 处理时，两分子芳香醛发生缩合形成 α-羟基芳酮的反应称为 Benzoin（安息香）缩合反应。脂肪醛通常不发生该类反应。

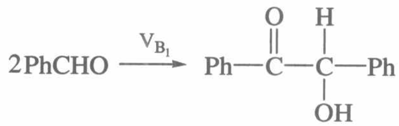


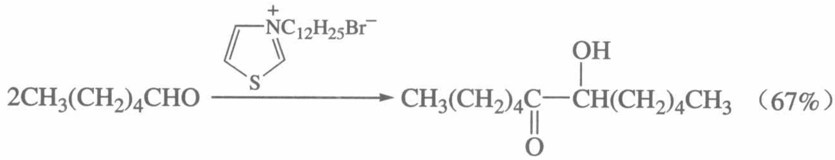
Benzoin 缩合反应的历程：首先是 CN^- 对一分子芳醛进行催化加成生成碳负离子中间体，然后该碳负离子中间体作为亲核试剂对另一分子芳醛亲核加成，最后消除 CN^- 恢复羰基完成反应。在该反应中，一分子芳醛为 H 的给予体，另一分子芳醛为 H 的接受体。

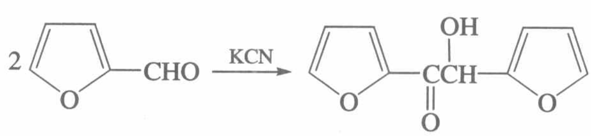


CN^-在上述反应中的作用是使第一步反应生成的氧负离子中的C—H 酸性增强而促进碳负离子中间体的生成（在Cannizzaro 反应中的催化剂OH^-缺乏此能力），并且是一个良好的离去基团。

此外，噻唑的季铵盐、维生素B_1亦对该反应有催化作用，用其作催化剂时脂肪醛也可发生 Benzoin 缩合反应：

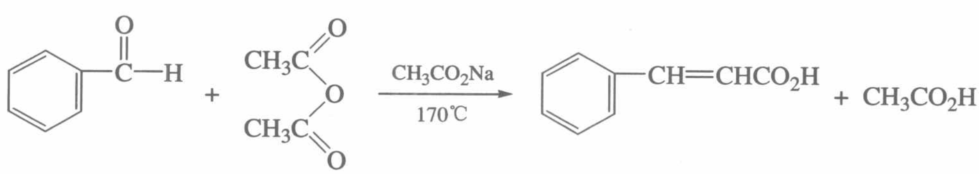




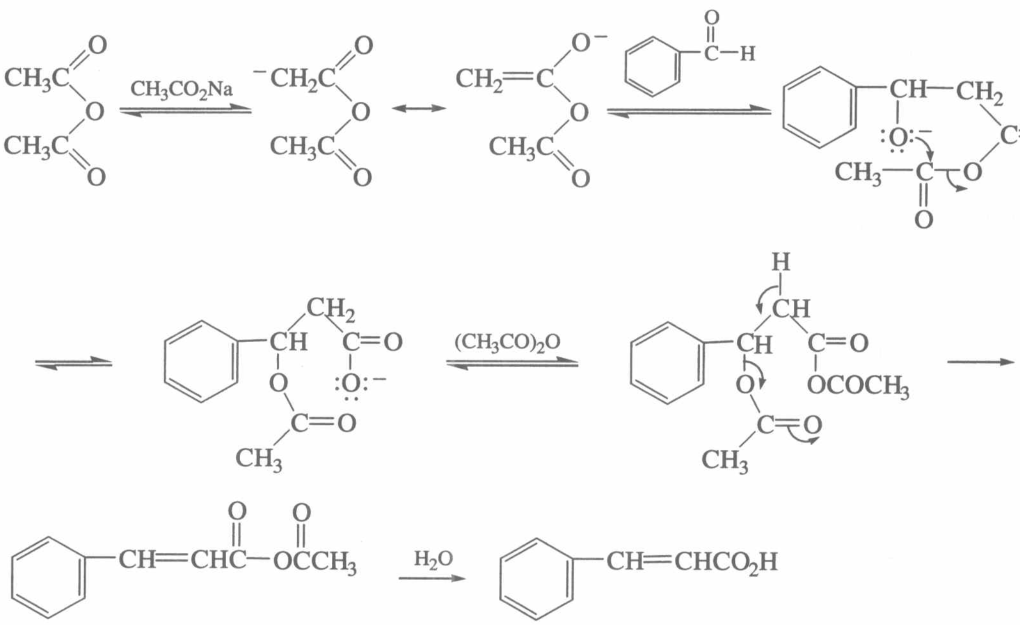


（G）Perkin 反应

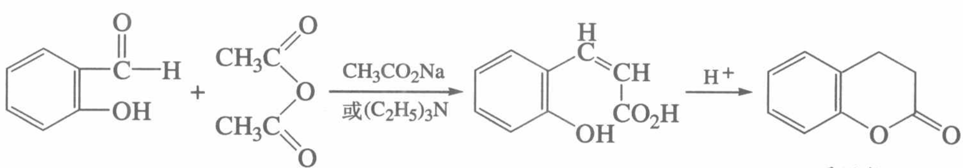
芳香醛、酸酐（具有活泼亚甲基）和一个弱碱（如相应酸酐的羧酸钠盐或钾盐）在较高温度（150~200 ℃）条件下发生缩合生成α,β-不饱和羧酸的反应，称为Perkin（伯琴）反应。



Perkin 反应的历程: 首先是酸酐在羧酸钠的作用下形成碳负离子中间体，然后是碳负离子中间体对芳香醛羰基亲核加成产生的烷氧负离子随即分子内进攻羰基生成盐，该盐与乙酸酐发生酰基交换作用得到β-酰氧基衍生物，后者失去H^+和CH_3COO^-得到一个不饱和酸酐，经水解得肉桂酸:



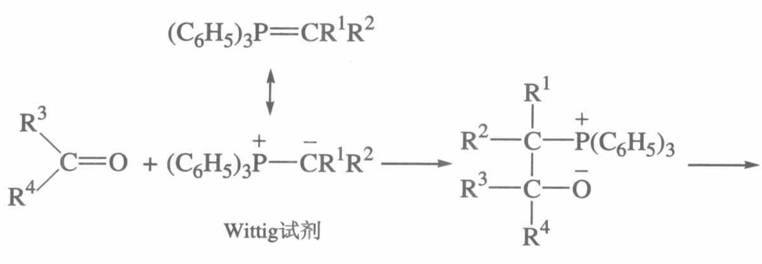
Perdin 反应可以用于有机合成，例如具有生理活性的香豆素的合成:



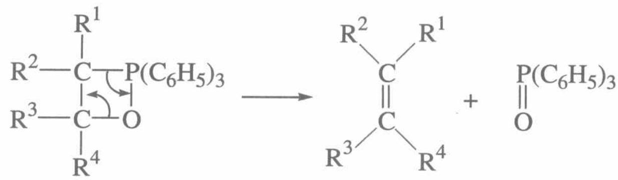
香豆素

（H）Wittig 反应

鳞内鎓盐（phosphonium ylid）与醛或酮作用生成烯烃和氧化膦的反应，称为Wittig（维蒂希）反应，或称羰基烯化反应。其反应的历程表示如下:



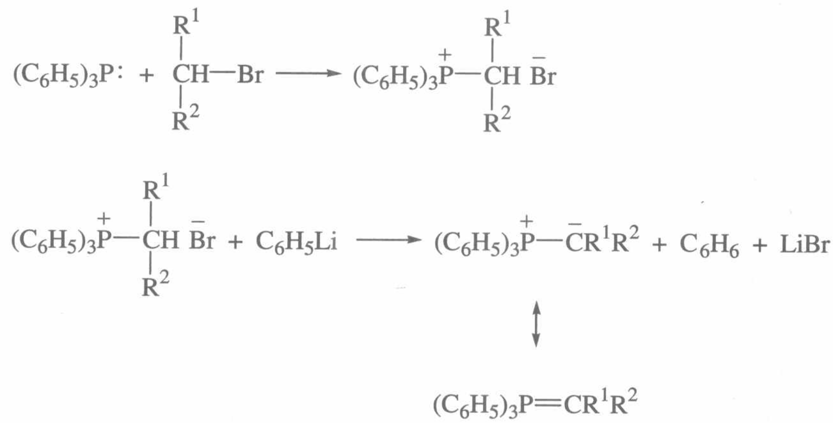
三苯膦内盐



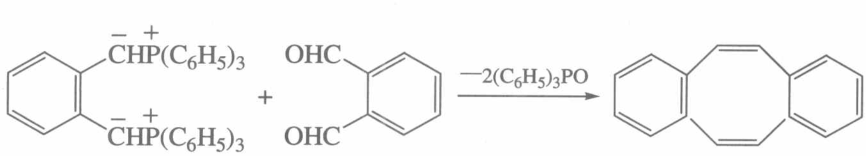
从Wittig试剂的稳定共振结构（碳的p轨道与磷的一个d轨道有一定的重叠）可以看出，富电子的碳是亲核的，进攻羰基的亲电性碳形成三苯膦内盐，该内盐通过四元环过渡状态裂解产生烯烃，这种裂解的动力是形成非常强的磷-氧键提供的。

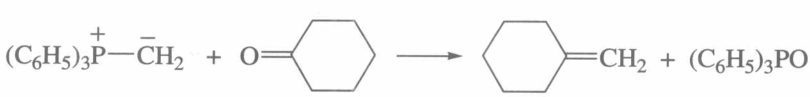
Wittig反应的总结果，是在羰基原来的位置形成碳-碳双键，并且不发生异构化，所以Wittig反应是制备烯烃的极有用的方法。

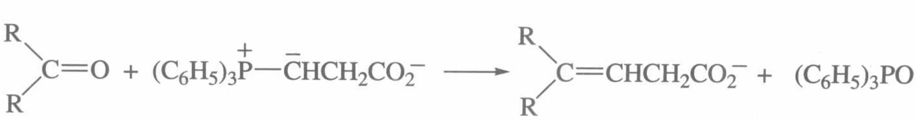
Wittig试剂通常是由一个有机卤化物（伯或仲）与三烃基膦（通常为三苯基膦）作用产生一个卤化鏻（R可为H、烷基、芳基、CN、CHO、OR、$CO_2C_2H_5$等），然后用一个非常强的碱如C_6H_5Li抽去一个质子来制得。例如：

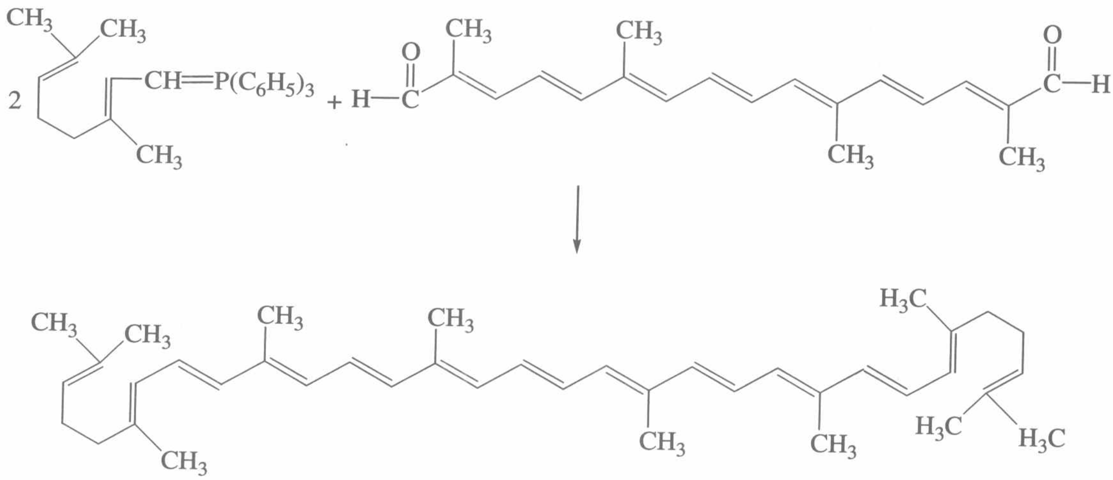


Wittig反应在合成烯烃中的重要价值是反应条件温和，而且形成双键位置固定的烯烃，甚至能够合成用其他方法难以实现的化合物。例如：



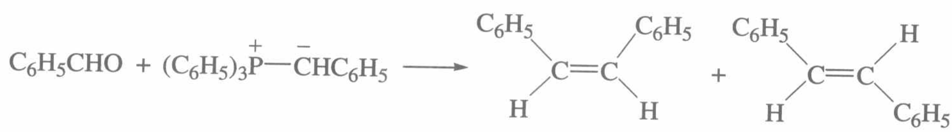




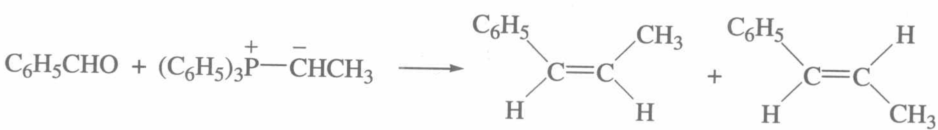


番茄红素

在Wittig 反应中，虽然可以预见碳-碳双键的位置，但是由于该反应的立体选择性较差，因此在反应中往往得到顺式和反式烯烃异构体的混合物。例如，在共振稳定的Wittig 试剂如苯基亚甲基三苯基磷与苯甲醛的反应中，通常得到30% 的顺式二苯乙烯和70% 的反式二苯乙烯；使用较不稳定的Wittig 试剂如甲基亚甲基三苯基磷时，则得到87% 的顺式1-苯基-1-丙烯和13% 的反式1-苯基-1-丙烯：

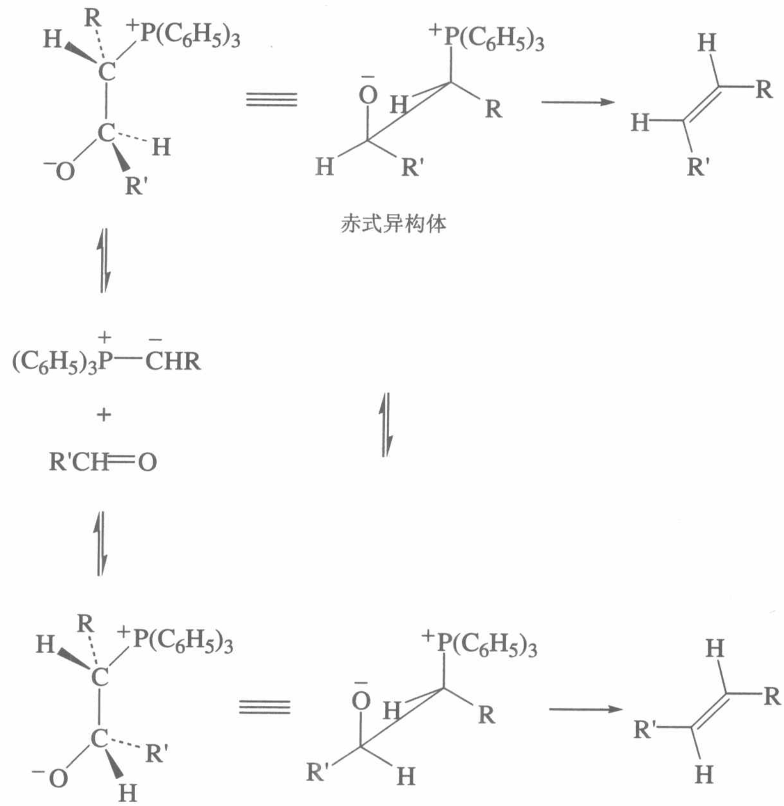


（30%）　　（70%）



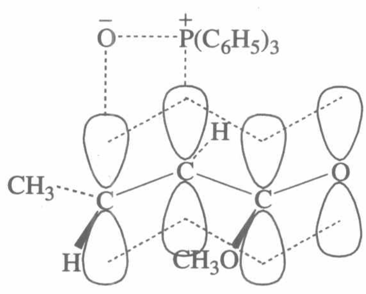
（87%）　　（13%）

这是因为使用稳定化的Wittig 试剂，即活性低的鳞内鎓盐 (R^1或 R^2为吸电子基团，如Ph、COR、COOR、CN 等) 时，中间体内膦盐的形成是可逆的，导致在热力学上较不稳定的赤式内膦盐异构体转化成更稳定的苏式异构休，后者分解便产生以反式为主的烯烃；非稳定化的Wittig 试剂，即活性高的鳞内鎓盐（R^1或 R^2为供电子基团，如OH、烷基等），中间体内膦盐的形成是不可逆的，其反应结果是在动力学上有利的赤式构型的内膦盐优先生成（原因尚不清楚），故分解后生成的顺式烯烃异构体占有优势（内膦盐分解速率极快，立体选择性较差）。因此，Wittig 反应生成的顺、反烯烃异构体的比例决定于中间体内膦盐的形成、解离和分解的相对速率。



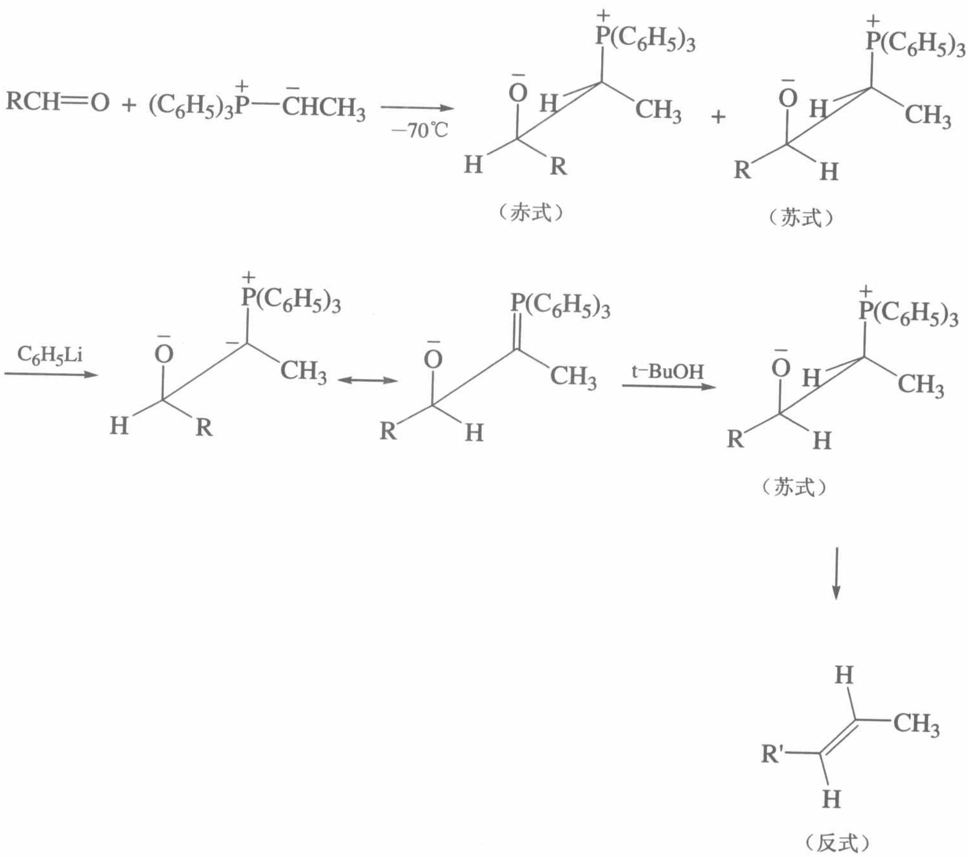
苏式异构体

由于稳定化的Wittig 试剂（R = 苯基、乙烯基或酰基）的取代基的存在活化了内膦盐的生成，并通过轨道的交叠使形成的双键稳定化（但这样的交叠作用要求具有共平面性），故稳定化的Wittig 试剂所形成的烯烃异构体通常主要是其起稳定化作用的取代基和羰基反应物中的较大基团呈反式位置。这也是使用稳定化的 Wittig 试剂得到反式烯烃异构体的一个原因。

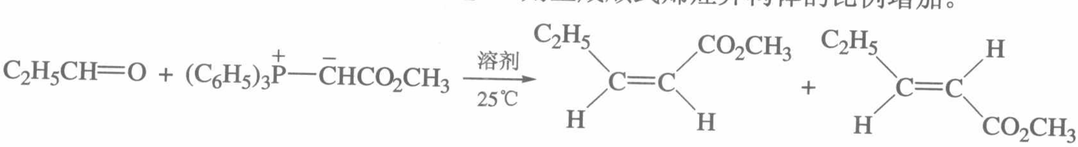


实验表明，溶剂的性质对顺式和反式烯烃异构体产物的比例的变化也有一定的影响。非稳定化的Wittig 试剂与羰基化合物进行的反应，若选用非极性溶剂或无盐的反应介质（内膦盐的分解反应极快），通常有利于顺式烯烃的生成，但在含盐的非极性溶剂中，内膦盐的分解反应便被减缓（金属离子与内膦盐的烷氧负离子部分缔合），结果导致内膦盐的平衡作用在形成比较稳定的苏式异构体的速率上和生成烯烃的过程竞争，因此造成反式烯烃异构体的比例

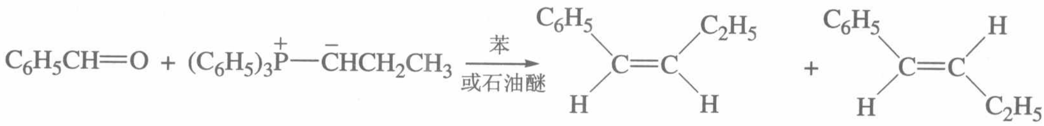
增加。例如，下列用苯基锂制得的非稳定化的Wittig 试剂在－70 ℃对醛进行加成时，苏式和赤式三苯膦内盐都不发生分解，当加入第2mol 当量的苯基锂时，则形成新的Wittig 试剂，后者重新质子化便得到（几乎专一地）更稳定的苏式三苯膦内盐，随后苏式三苯膦内盐分解生成反式烯烃：



对于稳定化的Wittig 试剂，由于内膦盐解离成Wittig 试剂的速率比其分解为烯烃的速率快（可逆反应），因此在无盐的非质子溶剂中生成的内膦盐，增大的解离速率使内膦盐比较快地达到平衡，有助于苏式内膦盐的生成，导致反应主要生成反式烯烃异构体。但在质子溶剂或含盐非极性溶剂中进行反应时（不可逆），则生成顺式烯烃异构体的比例增加。



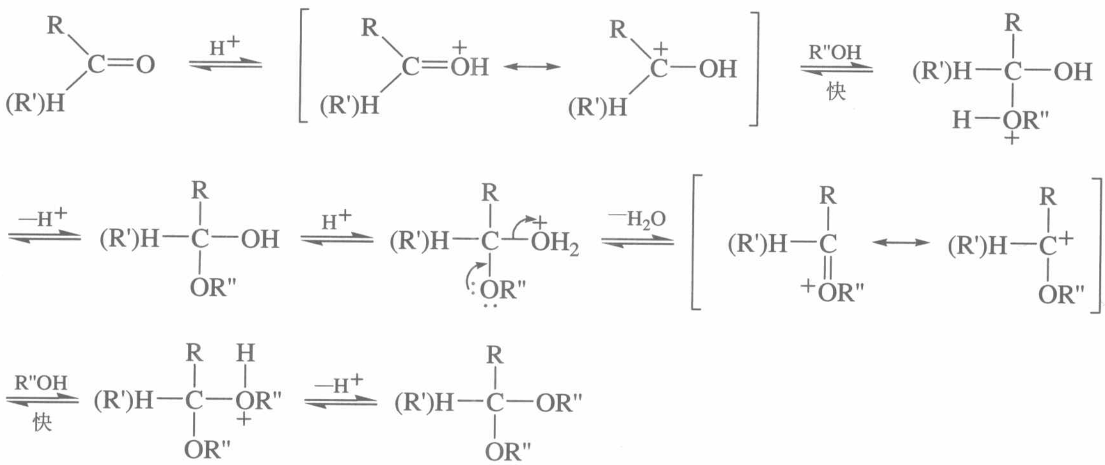
溶剂	产物组成(%)	
$(CH_3)_2NCHO$	3	97
CH_3OH	38	62



溶剂	产物组成(%)	
无盐溶液	96	4
加入锂盐($LiBPh_4$)	52	48

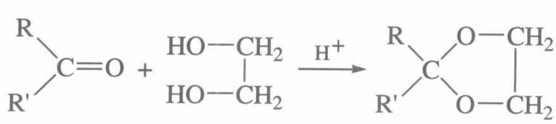
（I）与醇的加成

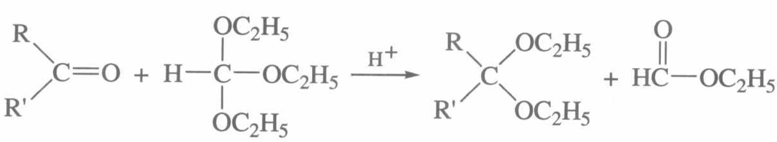
醛或酮与醇的亲核加成是酸催化的可逆反应。该反应的历程先是羰基氧质子化，导致羰基碳上正电性的增加，以利于弱亲核试剂醇的进攻，然后失去一个质子生成不稳定的半缩醛或半缩酮（反应过程中的中间产物）；后者（作为一个醇）紧接着酸催化与更多的溶剂按S_N1历程生成稳定的缩醛或缩酮：



上述反应的平衡位置取决于存在的R"OH 和H_2O 的相对比例，因此缩醛（酮）的生成是在过剩的R"OH 和无水酸（HCl 气）催化下进行的，这样还可将反应过程中放出的H_2O 转变成 H_3O^+而驱使平衡偏向右边。

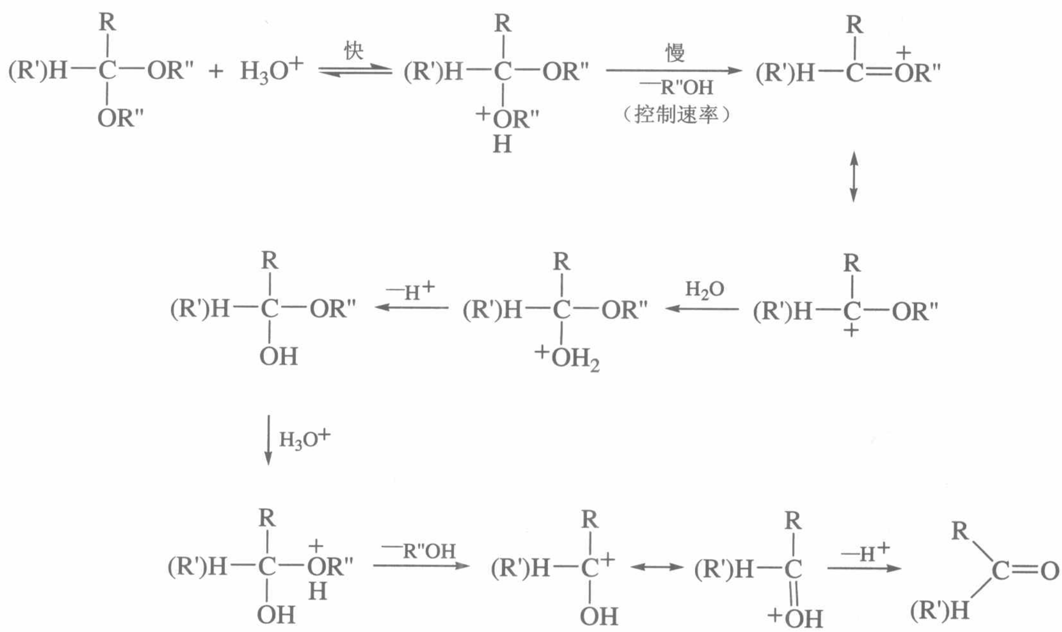
在无水HCl 的存在下，酮与一元醇的亲核加成比醛困难得多，但用乙二醇或原甲酸三乙酯代替一元醇与酮加成还是可能的：



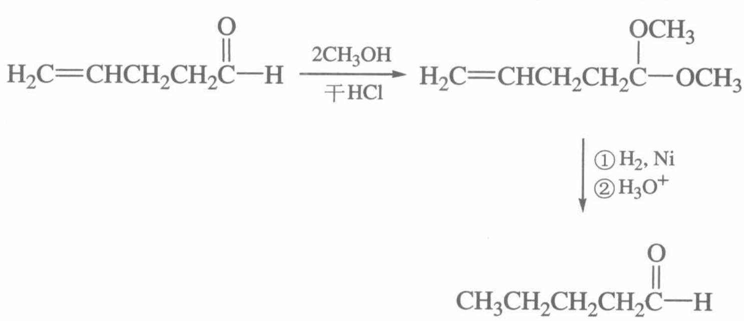


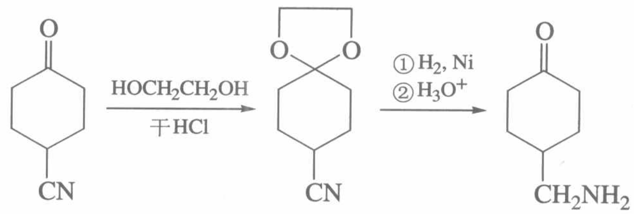
这是因为在上述反应中从起始物到产物涉及分子数的降低，即减少了分子型体的数目，因而降低了移动熵。

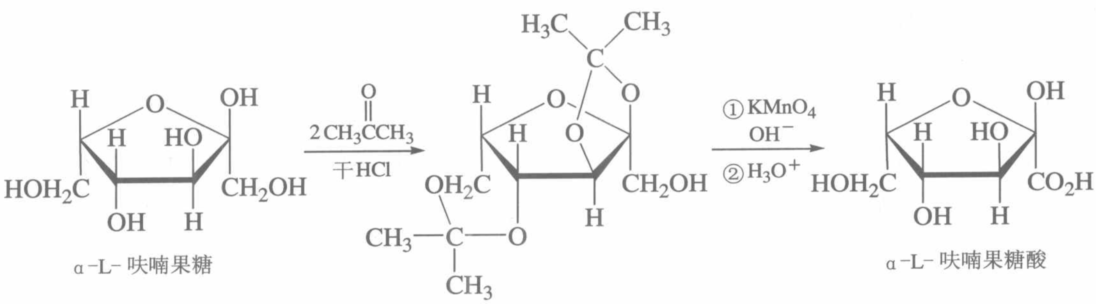
由于缩醛（酮）具有双醚的结构，因此对碱、氧化剂及还原剂并不敏感，但在专一酸（其特点是：在慢的、速率控制步骤之前存在着对反应物快速而可逆的质子化）的存在下容易水解成原来的羰基化合物（因为在平衡状态下正反应和逆反应常受同样的催化剂催化）：



因此，生成缩醛（酮）的反应是很有用的反应，在有机合成上常用缩醛（酮）在酸性条件下分解生成原来的醛（酮）的性质来暂时性掩蔽羰基（或羟基）。例如：

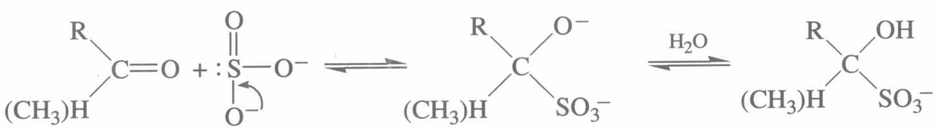






（J）与亚硫酸氢盐的加成

醛或某些酮（甲基酮类和一些环酮类）与饱和的亚硫酸氢钠盐反应生成结晶性亚硫酸氢盐加成物：



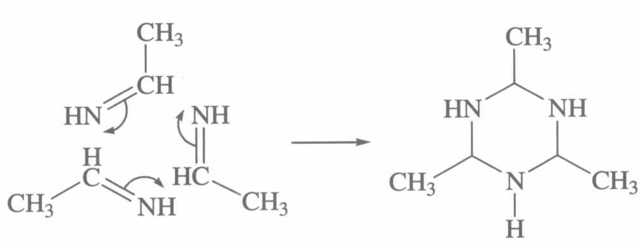
由于在酸式亚硫酸氢钠盐中硫比氧的亲核性更大，所以在上述反应中有效的亲核试剂是SO_3^{2-}，而不是HSO_3^-。

有立体障碍的醛和酮及芳香酮不与亚硫酸氢盐发生反应。亚硫酸氢盐加成物——α-羟基磺酸盐在稀酸或稀碱存在下加热时容易发生裂解，被分解成原来的醛或酮，因此该反应常被用来分离或精制醛或酮。

（K）与氨及其衍生物的加成（亚胺和烯胺的生成）

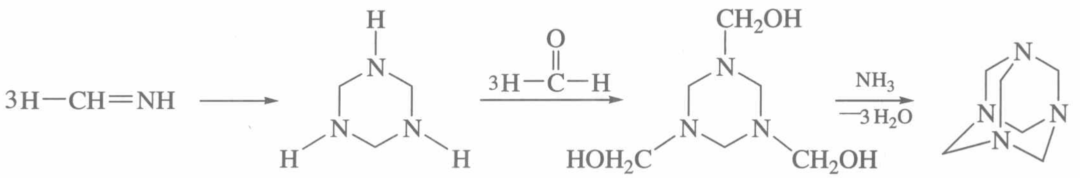
氨及其衍生物都是含氮的碱，它们均容易与醛、酮发生亲核加成反应。醛、酮与NH_3加成时产生亚胺，亚胺不稳定，容易相互间发生聚合反应，或生成类似醇醛缩合产物。例如，乙醛的亚胺是以环状三聚体的形式存在的：

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + H-NH_2 \rightleftharpoons CH_3-\overset{OH}{\overset{|}{C}H}-NH_2 \xrightleftharpoons{-H_2O} CH_3-CH=NH$$

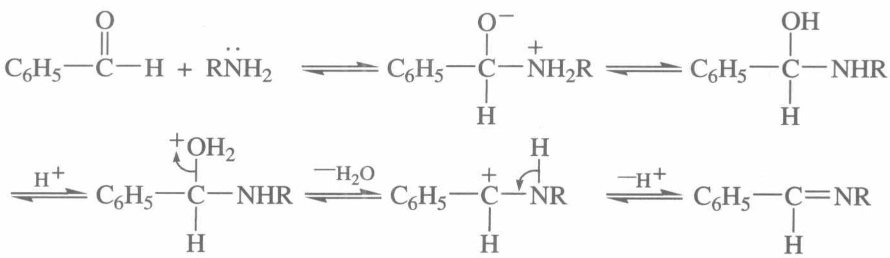


甲醛与NH_3反应生成的环型三聚体还可以继续与更多的甲醛反应，形成六次甲基四胺（乌洛托品或称四氮金刚烷）：

$$H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + H-NH_2 \rightleftharpoons H-\overset{OH}{\overset{|}{C}H}-NH_2 \xrightleftharpoons{-H_2O} H-CH=NH$$

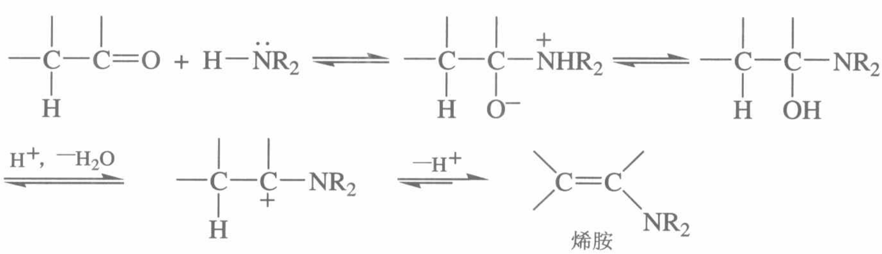


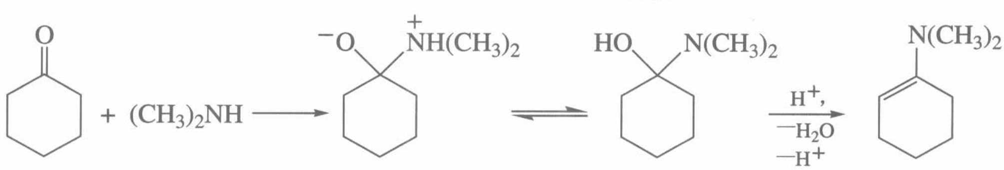
醛、酮与脂肪族伯胺反应，也生成不稳定的亚胺，当羰基碳原子上有芳基时，可生成稳定的亚胺（芳香族亚胺），称为 Schiff（席夫）碱。例如：



Schiff 碱

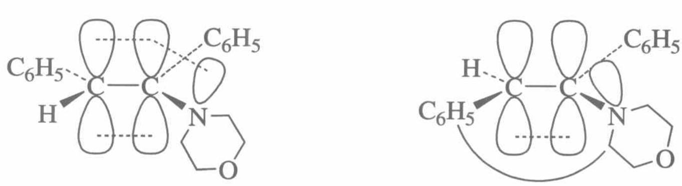
醛、酮与仲胺（R_2NH）的起始加成物不能以上述方式脱水，因此不能产生亚胺。若加成物具有 α-H 原子，则按另一种方式脱水而生成一个烯胺。例如：





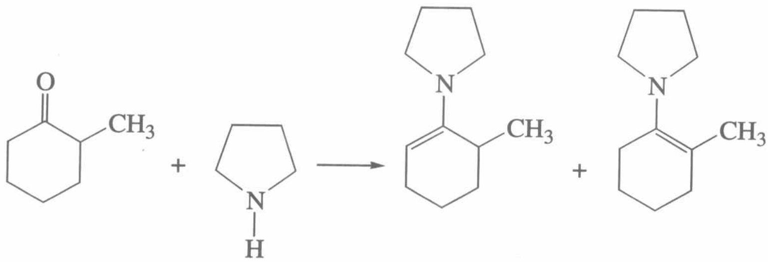
在烯胺中，氮原子上的未共用电子对与C═C 双键的p轨道处于同一平面上时，将产生电荷分离结构，即发生共振离域化作用。而烯胺的任何结构特征如果在空间上妨碍其对这种共平面性的要求，都将使其失去稳定化。

$$R—CH═CH—\ddot{N}R_2 \longleftrightarrow R—\bar{C}H—CH═\overset{+}{N}R_2$$



失去稳定化

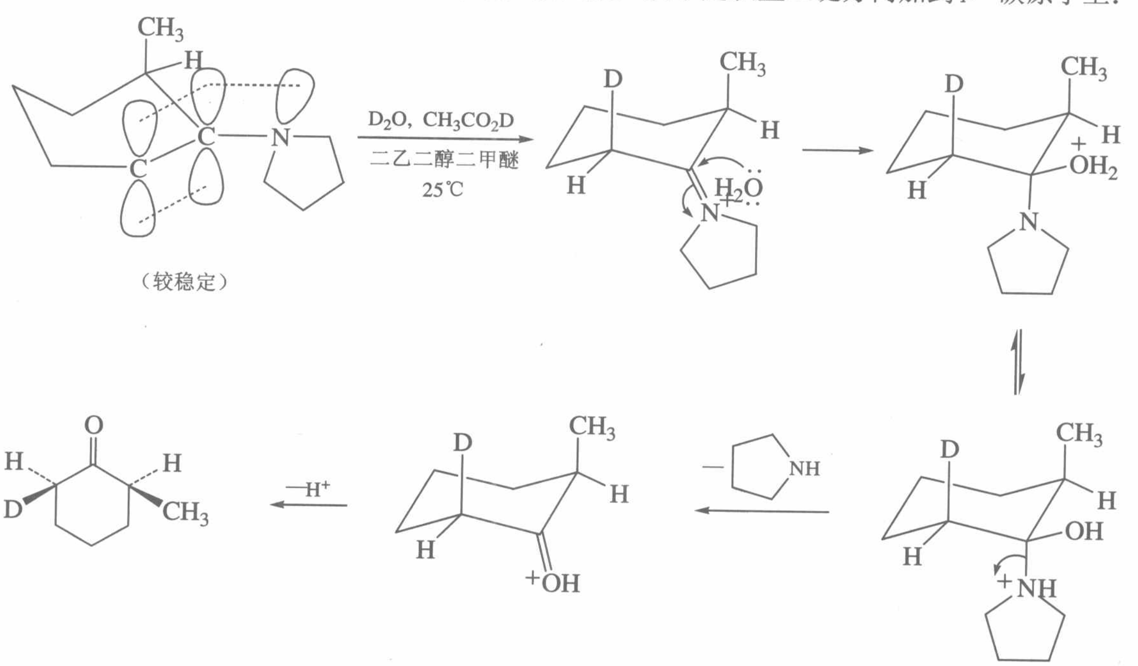
不对称的酮与仲胺反应的主要产物往往是低度取代的烯胺：



（85%～90%）　　（10%～15%）

这是因为 α-取代基占据直立键的构象可以最大限度地降低空间干扰作用。

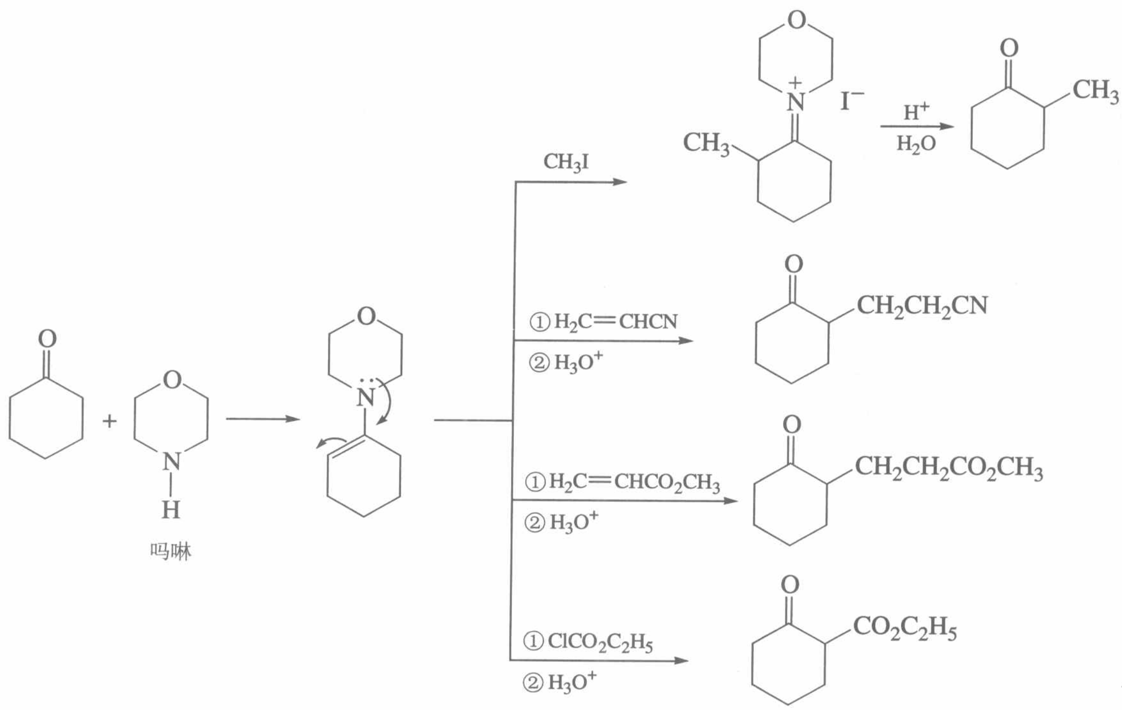
此外，烯胺是一个具有双重反应性的亲核试剂，可以在它的氮原子或 β-碳原子上被质子化，通常亚胺盐是比较稳定的质子化形式，和弱酸（如含水醋酸）反应即生成水解产物。例如，环己基烯胺的水解，由于立体电子效应的因素，质子是从直立键方向加到 β-碳原子上：



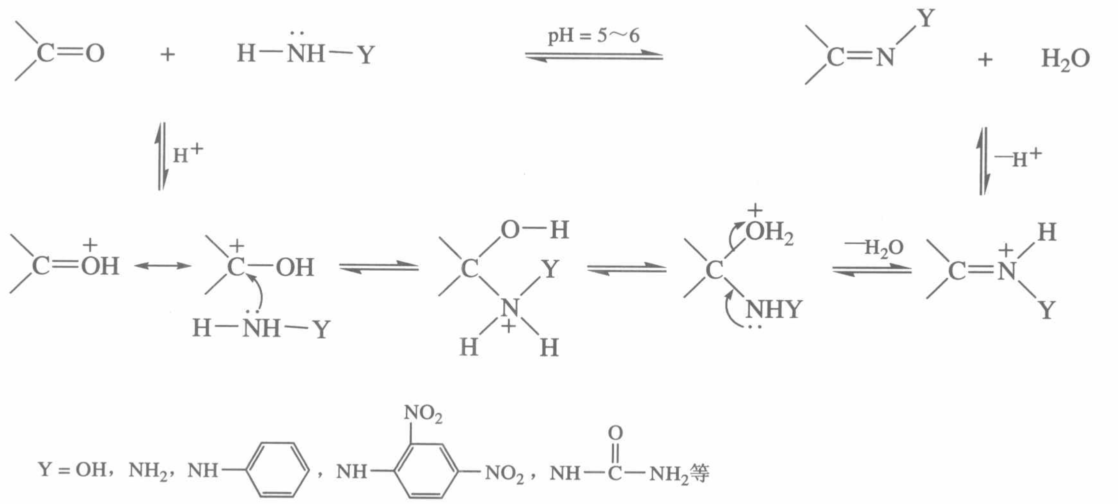
然而，当从碳原子上发生消除较为有利时，例如能形成共轭双键的体系，则即使是用 NH_3 或伯胺，也将得到烯胺：

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + NH_3 \longrightarrow CH_3-\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}=CH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5$$

烯胺在有机合成上是一个重要的中间体，近年来已得到广泛的应用。烯胺的 β-位具有较强的亲核性，容易受到亲电性的进攻生成季铵盐，然后水解得到2-取代的酮（烷基化或酰基化）。例如：



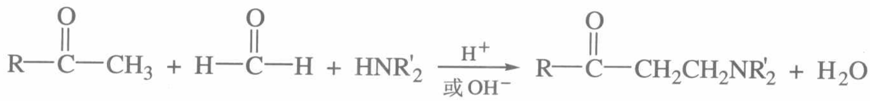
氨的衍生物类是对羰基化合物亲核加成的又一重要的亲核试剂。其加成反应的历程被认为是：开始由氨的衍生物进攻羰基形成中间体，然后该中间体在控制速率步骤中失去一分子水生成含有C═N 双键的化合物。该反应为酸催化的可逆反应。



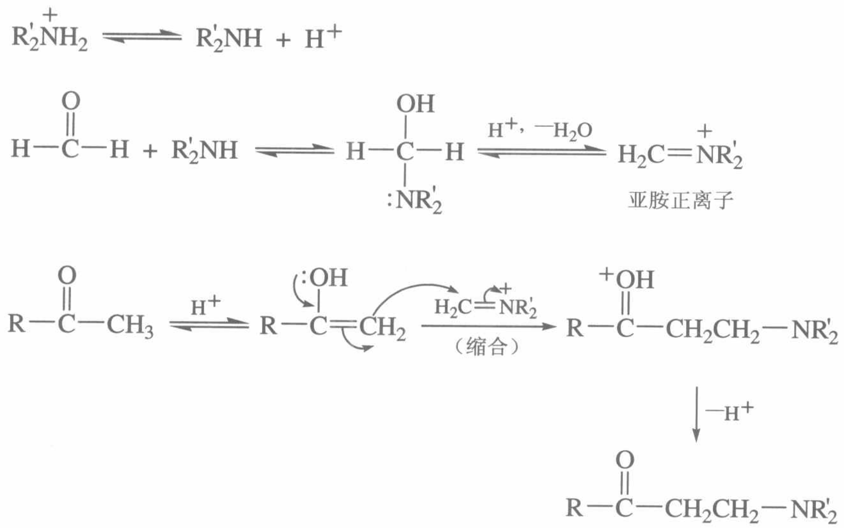
在上述加成过程中，酸的作用是活化羰基，有利于NH_2Y 的进攻。在反应中由于酸也能与氨衍生物成盐，从而失去氨衍生物的亲核性，因此反应介质常常要调解一个最适宜的pH值（实验表明pH ＝5 ～6），使溶液有足够的酸性把一部分醛或酮羰基质子化，同时又使氨衍生物不完全成盐，以利于加成反应的进行。

（L）Mannich 反应

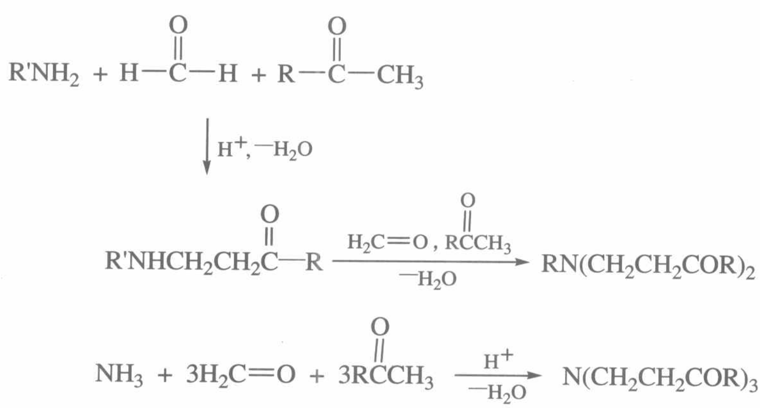
醛、酮或酯等含有活泼氢的化合物和甲醛及胺类（伯胺或仲胺）缩合，活泼氢原子被氨甲基或取代的氨甲基取代生成β-氨基或取代氨基的羰基化合物（酮胺）的反应，称为Mannich（曼尼赫）反应，生成的产物称为Mannich 碱。



Mannich 反应的历程目前尚不十分清楚，但动力学研究表明为三级反应，据此认为在酸催化下的反应历程可能是：在平衡中所存在的游离胺首先与甲醛作用形成的加成物，在酸作用下失水转变成亚胺正离子，然后再与含活泼氢化合物的烯醇式（酸使活泼氢化合物烯醇化）作用并消去H^+：



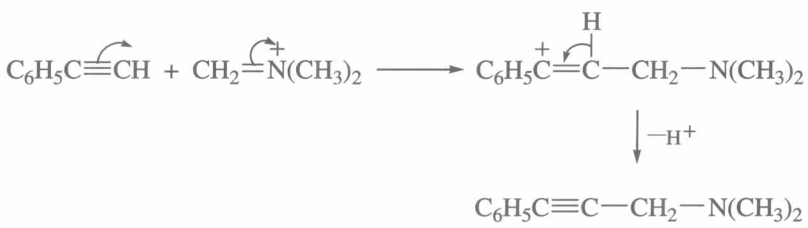
在Mannich 反应中，只有仲胺生成单一产物，氨和伯胺由于氮上可利用的氢原子不只一个，所以可继续反应，直到所有的氢原子都被取代为止。例如：



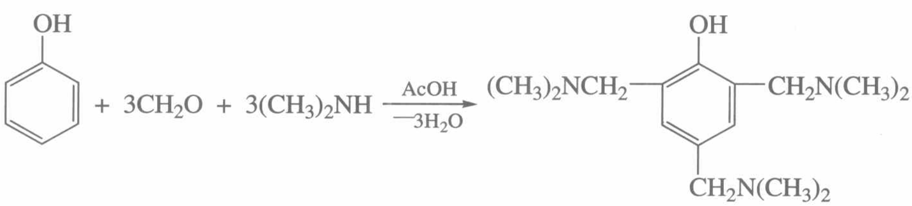
苯乙炔和它的某些环取代衍生物虽然没有烯醇式结构，但也能发生Mannich 反应。例

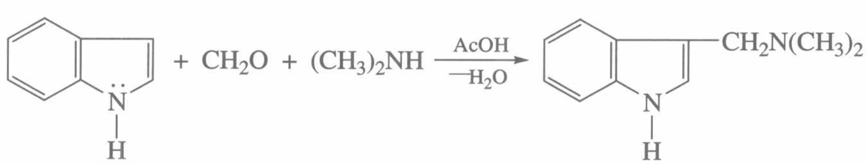
如：

$$C_6H_5C\equiv CH + CH_2O + (CH_3)_2NH \xrightarrow[-H_2O]{H^+} C_6H_5C\equiv C-CH_2N(CH_3)_2$$



在Mannich 反应中，只有当胺的亲核性比C —H 酸性化合物更强时，才能正常地得到Mannich 碱，否则甲醛与亚甲基化合物优先发生醇醛缩合反应。例如，从丙二酸二乙酯、甲醛和仲胺得到的就不是Mannich 碱。由于C —H 酸性化合物和胺的亲核能力与pH 有关，因此反应情况显著地依赖于反应介质的酸性。当在Mannich 反应中加入的胺是盐酸盐或其他酸的盐时，多半能得到最好的反应条件。而非常弱的C —H 酸性化合物如酚或吲哚，则需用游离碱或在乙酸中进行反应。



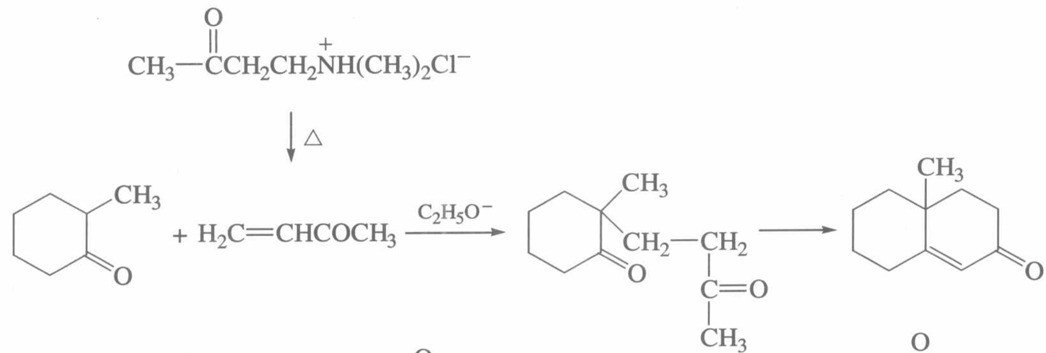


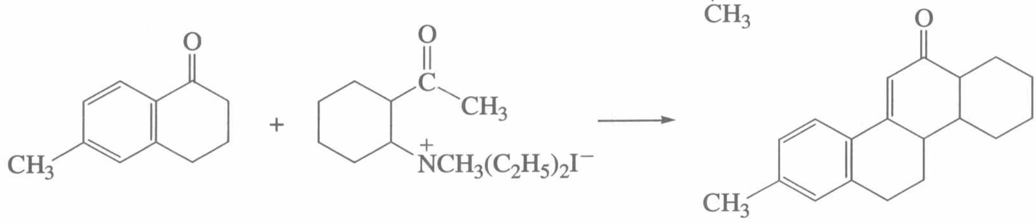
Mannich 反应在有机合成上的应用很广泛，它可以用于合成N-取代的氨基酮（醛），也用于制备 α,β-不饱和羰基化合物。例如，Mannich 反应通常得到Mannich 碱的盐酸盐，该盐在室温下一般是稳定的，但从脂肪族化合物得到的这类盐加热时容易失去一分子胺的盐酸盐：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2\overset{+}{N}H(CH_3)_2Cl^- \xrightarrow{\triangle} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH=CH_2 + (CH_3)_2\overset{+}{N}H_2Cl^-$$

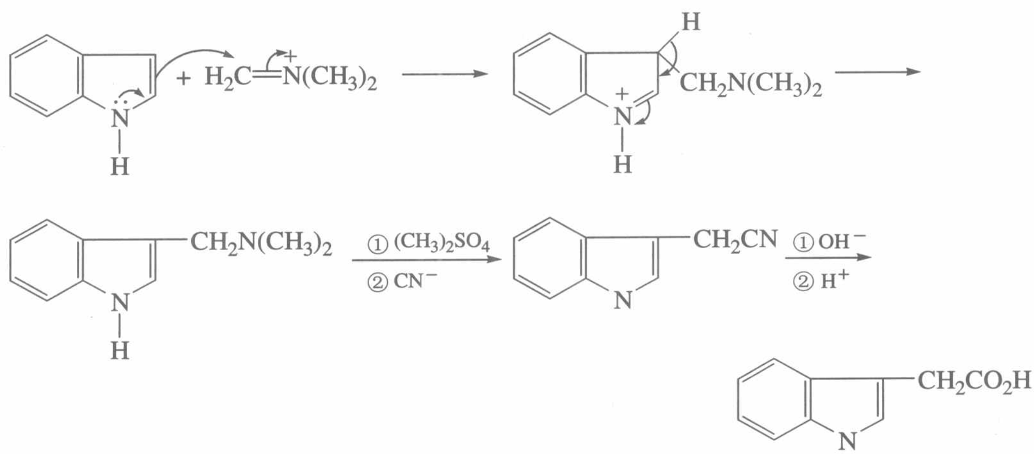
该反应类似于季铵盐的Hofmann 消除反应，但Hofmann 消除反应需要强碱（OH^-），而Mannich 碱的盐酸盐较容易发生消除反应是因为产物是一个稳定的共轭体系。

从上述反应可以看出，Mannich 反应是 α,β-不饱和酮的来源，因此在需要此类酮作为反应物时，可直接选用Mannich 碱的盐酸盐作为反应原料（减少游离的 α,β-不饱和酮在反应过程中的聚合副反应）。例如，用来合成甾族化合物环系统的 Robinson 增环反应：

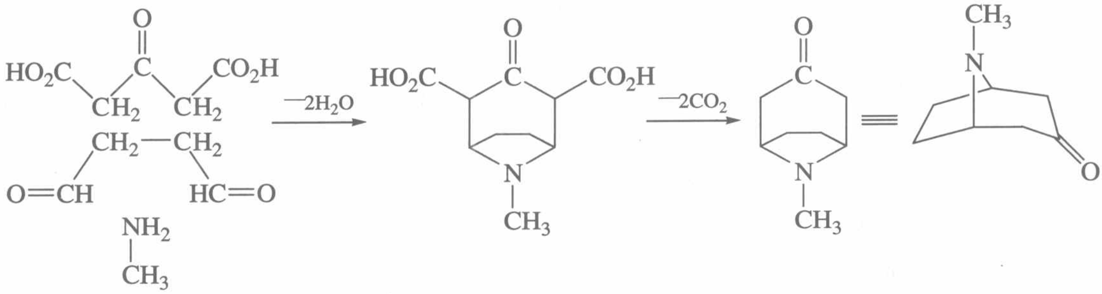




Mannich 反应可以在相当于生物体内的“生理条件”（室温、缓冲容液）合成一些含氮的天然产物，例如由吲哚生成的Mannich 碱，经硫酸二甲酯甲基化后用氰负离子处理，可得到腈衍生物，后者用碱水解后再用酸中和得 β-吲哚乙酸：



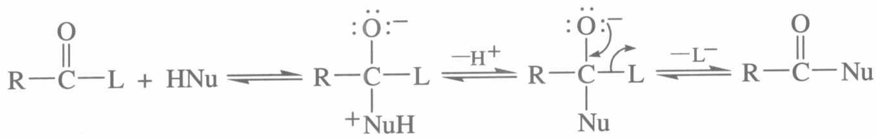
阿托品的中间体——托品酮（颠茄酮）是用琥珀醛、甲胺和丙酮二酸经两次Mannich 反应在非常温和的条件下合成的：



4.2.2 羧酸衍生物的亲核加成反应

（1）反应历程和反应活性

羧酸衍生物的亲核加成反应，大多是通过加成-消除历程进行的，其特点是，亲核试剂首先对羰基加成，形成一个四面体构型的氧负离子中间体（从未分离得到过，但已为红外光谱所证实），随即发生缩合反应（离去基团被消去），同时再生羰基：



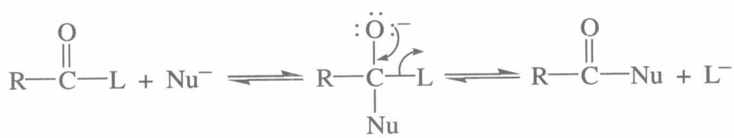
L = X、OCOR、OR、NHR 等

HNu = HOH、ROH、NH_3或RNH_2等

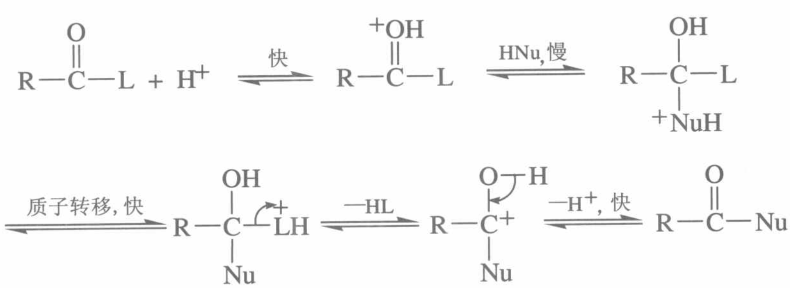
该反应总的结果虽然是导致取代产物的生成，但与早已熟知的S_N1 和 S_N2 反应历程截然不同，整个反应是通过亲核加成和消除进行的取代过程，第一步生成四面体构型的氧负离子中间体是决定反应速率的步骤。

碱（例如OH^-）能加速羧酸衍生物的亲核加成反应（羧酸不能，因为它立即变为羧酸盐，不再表现羰基的活性），因为在上述平衡中，OH^-把亲核试剂转变为活泼的负离子Nu^-：

$$HO^- + HNu \rightleftharpoons H_2O + Nu^-$$



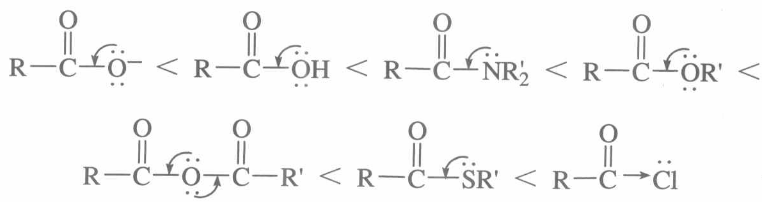
加酸催化的羧酸衍生物的亲核加成反应也是经过类似的中间体进行的：



羧酸衍生物与亲核试剂的反应是典型的平衡反应，其平衡状态取决于两个竞争反应的速率。

在羧酸衍生物与亲核试剂的加成-消除反应中，羰基的反应活性除与影响醛、酮的羰基反应活性的因素（即取代基的电子效应和空间效应以及亲核试剂的性质等）有关外，还与羧酸衍生物中的离去基团的性质（电子效应和相对稳定性）有关。由于羰基的加成-消除反应的决定速率步骤是羰基碳引发亲核试剂的进攻，因此羰基碳对电子的吸引力越大，其反应活性也就越大。例如，对一个特定的亲核试剂（如OH^-）的相对反应活性，羧酸衍生物的相对反应

活性大致按下列次序递增：



这是因为—O⁻、—OH、—NR_2、—OR'、—SR' 等都是供电子基，它们的+C 效应（在酰氯中很强的$-I$效应起决定作用）使其部分电子给予羰基，这就缓和了羰基对电子的吸引力，从而或多或少地补偿了羰基碳上的正电荷（这种作用依上述次序递减）。由于羧基负离子的这种补偿最大，所以它不发生任何的羰基反应。而在酰氯中，只有很强的$-I$效应起决定作用（而其$3p$轨道与碳的$2p$轨道共轭程度较小），因而酰氯在各种羰基化合物中反应活性最大。在第二步反应（即消除离去基团）中，L 作为一个离去基团都是带着一对成键电子以L^-形式离去，因此L^-越稳定（即碱性越弱）则就越容易离去。在羧酸衍生物中，各离去基团离去的难易程度大致按下列次序递减：

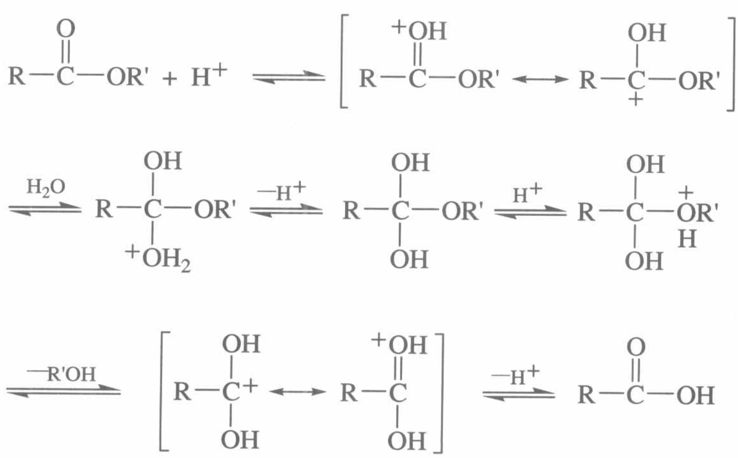
$$Cl^- > RCO_2^- > RO^- > NH_2^-$$

（2）酯的水解反应

酯的水解反应是羧酸衍生物的亲核加成反应中研究得较深入的反应。当它与水单独反应时，即使加热通常也进行得较慢，这是因为酯的羰基活性较低，同时水的亲核性也较弱之故。当加入酸时，可提高酯的水解反应速率，但对平衡几乎没有影响：

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OR' + H_2O \xrightleftharpoons{H^+} R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + R'OH$$

酯的酸催化水解为酯化反应的逆反应，其反应历程是酯化反应的逆转，即酯的羰基优先质子化：



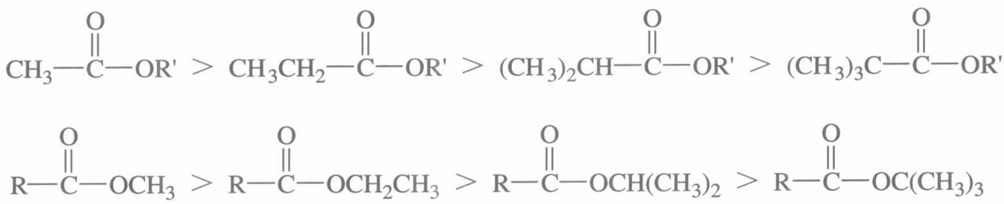
在酯的水解反应中，酸的作用是提高羰基的亲电性（有利于弱亲核试剂水的进攻）和促

进离去基团（R'OH）的失去（比失去OR' 更容易）。用过剩的水可使平衡向正反应方向移动。

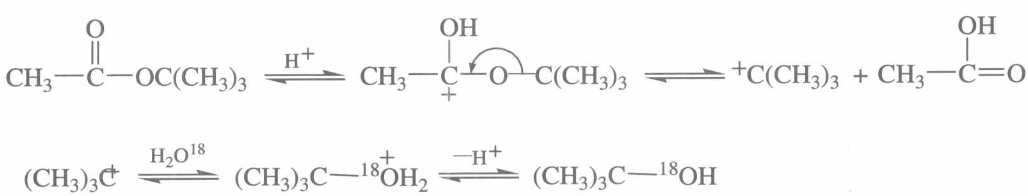
通过^{18}O 同位素标记的实验研究，在丁二酸乙酯与同位素^{18}O 标记的水的酸性水解反应中，发现^{18}O 不在醇中，说明酯的水解反应是通过酰-氧键断裂进行的。动力学研究结果表明，此类反应为二级反应，一般称此历程为$A_{AC}2$（acid catalysis，bimolecular acyl-oxygen Cleavage）[酸（A）催化，酰（A_C）-氧断裂，双（2）分子]。



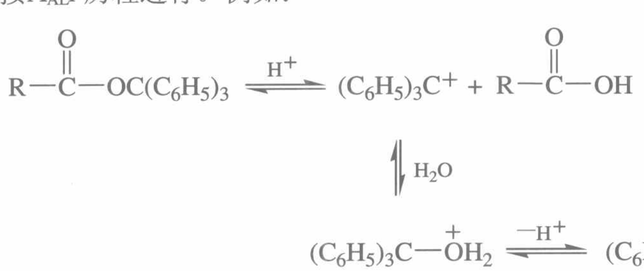
酯的水解与酸的酯化一样，其反应的进行明显地取决于羰基的亲电性（水解生成的酸的酸性是其标志）和空间效应。所以，酯水解速率依赖下列次序明显降低：



叔醇的酯（R' 能生成比较稳定的碳正离子）在酸催化下进行水解，则发生烷-氧键断裂（为^{18}O 同位素标记的实验所证明）。在反应中，通过酯的羰基质子化产生羧酸和稳定的叔烷基碳正离子，后者进一步反应生成叔醇（S_N1）：

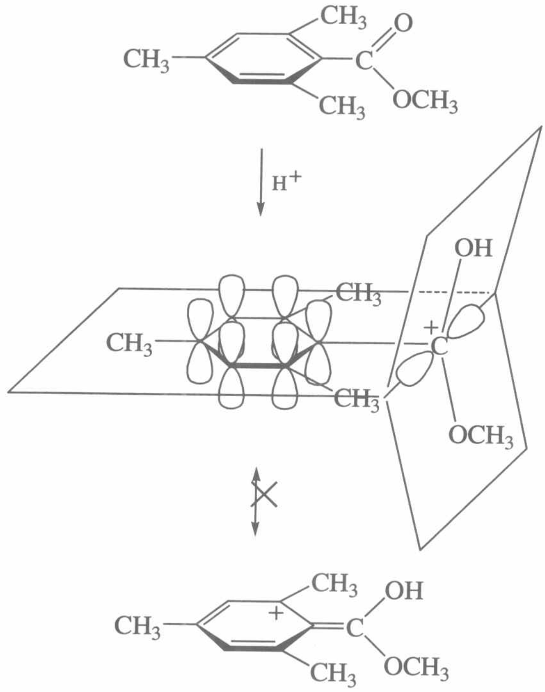


此反应在动力学上为一级反应，其历程称为$A_{AL}1$(acid catalysis，unimolecular alkyl-oxygen cleavage)[酸（A）催化，烷（Al）- 氧断裂，单（1）分子]。凡是能够生成稳定碳正离子中间体的酯，都按$A_{AL}1$ 历程进行。例如：

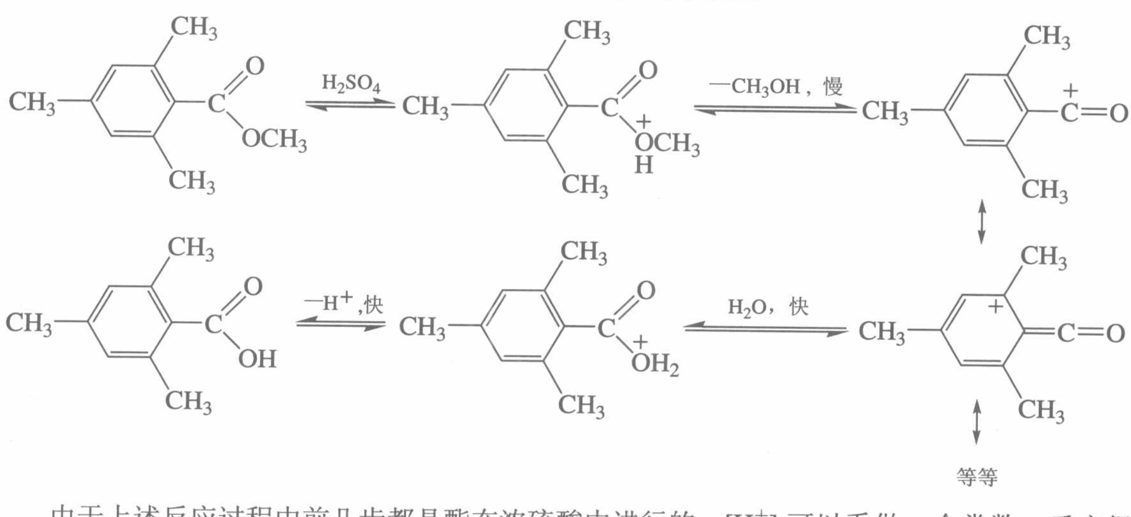


对于R 空间效应比较大的酯RCO_2R'（或酸），例如2, 4, 6-三甲基苯甲酸和甲醇构成的酯，在上述条件下（稀酸催化）就难于发生$A_{AC}2$ 水解（其酸也不能酯化）。这是由于羰基邻位甲基的空间效应造成生成的碳正离子不稳定，即两个甲基阻碍了键合在碳正离子上的两个

基团（OH 和OCH_3）与苯环共平面，使电荷的离域不能扩展，同时两个邻位甲基也阻碍了亲核试剂H_2O 对羰基碳的进攻，因此水解不能进行：

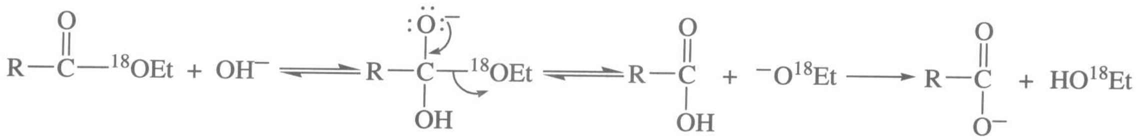


但将该酯先溶于浓硫酸中，再加入水中，则发生定量的水解反应。这是因为强酸对酯中的氧进行反常质子化后失去醇分子（在酸中失去水分子），使其生成平面型的2, 4, 6-三甲基苯甲酰基正离子。由于该碳正离子能够通过遍及苯环的电荷离域作用而稳定，并且H_2O 可以从平面的上方或下方对酰基碳正离子进攻，因此水解反应能够发生：



由于上述反应过程中前几步都是酯在浓硫酸中进行的，$[H^+]$ 可以看做一个常数，反应很快，只有消除CH_3OH 的反应为慢步骤，即决定反应速率的步骤，故反应为$A_{AC}1$ 历程。

酯的碱性水解反应在动力学上表现为二级反应，即过渡状态包含一分子的酯和一分子的碱，$v=k[RCOOR'][OH^-]$。通过^{18}O标记实验和立体化学研究，确认了此类反应是发生酰-氧键断裂经由四面体构型的氧负离子中间体进行的，一般称为$B_{AC}2$（base catalysis,bimolecular acyl-oxygen cleavage）[碱(B)催化，酰(A_C)-氧断裂，双(2)分子]历程。



在酯的碱性水解反应中，常用的碱多为氢氧离子，这是因为氢氧离子具有强的亲核性和较小的体积，所以它对酯的加成比水容易得多。此外，由于最后一步反应是不可逆的，在碱性介质中氢氧离子连续地被替换下来，并且羧酸负离子对EtOH或EtO^-的亲核进攻又不敏感，因此使平衡有利于水解。对于酯（或酸）的水解，只有当生成的酸对碱不稳定时，才用酸进行水解，例如卤代脂肪酸的水解。

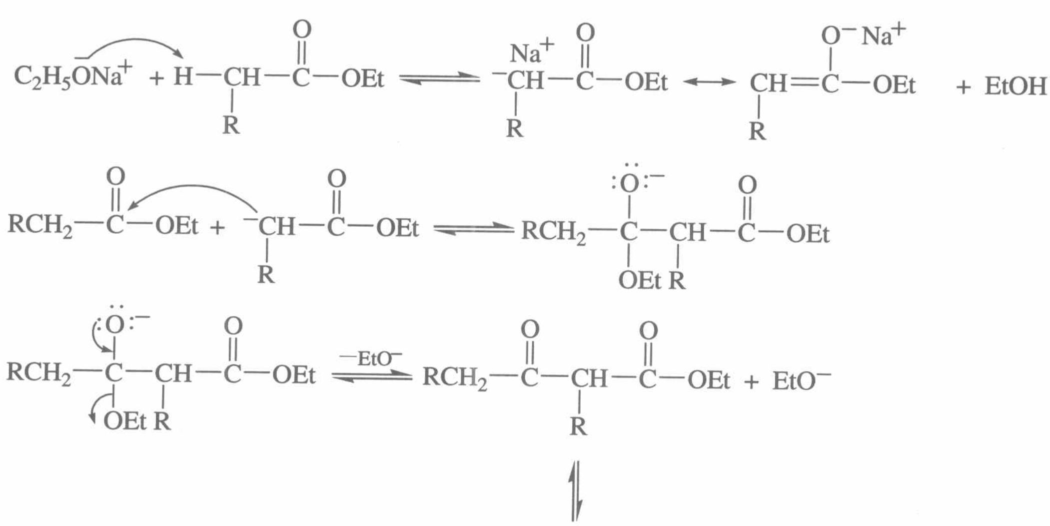
（3）酯缩合反应

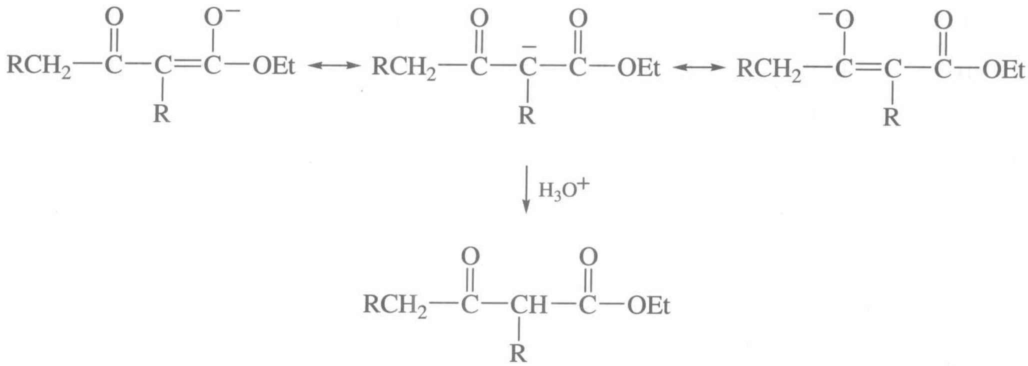
（A）Claisen 酯缩合反应

具有α-氢原子的酯在强碱（通常是碱金属的醇盐）存在下，能通过醛、酮的醇醛缩合途径，与另一分子相同或不相同的酯缩去一分子醇生成β-酮酸酯的反应，称为Claisen酯缩合反应。

$$2RCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{② } H_3O^+]{\text{① } C_2H_5ONa\,/\,C_2H_5OH} RCH_2CO\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5 + C_2H_5OH$$

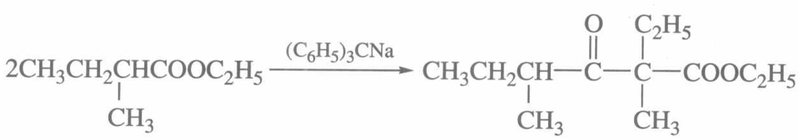
Claisen 酯缩合反应的历程：首先是强碱夺取酯中的α-氢质子形成离域化的稳定碳负离子中间体，然后碳负离子中间体对另一分子酯的羰基进行亲核加成，再失去烷氧负离子生成β-酮酸酯：





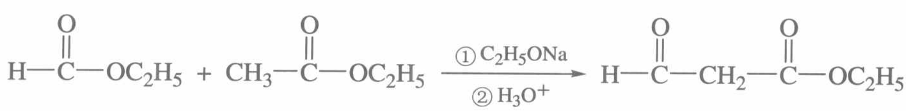
在上述反应过程中，第一步形成的碳负离子是一个很强的碱，反应平衡倾向于左边，但由于生成的最终产物是一个能量很低的共轭不饱和系统（烯醇化物），随后的反应仍然按第二步和第三步进行。由于反应最后一步形成的 β-酮酸酯（烯醇）的酸性比醇强，需要部分碱对其中和使之转变成负离子（β-酮酸酯负离子碱性低，通常不能使质子化的催化剂EtOH 再次释放出辅助碱，故使平衡向右移动），所以反应必须使用稍过量的碱。

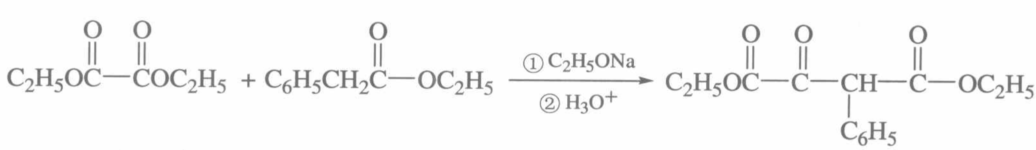
R_2CHCO_2Et 型的酯（α-碳原子上少于两个氢的酯）在碱金属醇盐存在下不能缩合成相应的 β-酮酸酯，因为它（没有 α-氢原子）不能在第三步中发生不可逆的质子转移变成稳定的（离域化的）碳负离子（平衡不能推向右方）。但使用比碱金属醇盐更强的碱如 $Ph_3C^-Na^+$ 和 NaH 等可以使第一步反应推向不可逆（能把亚甲基成分都转变成碳负离子）。例如：



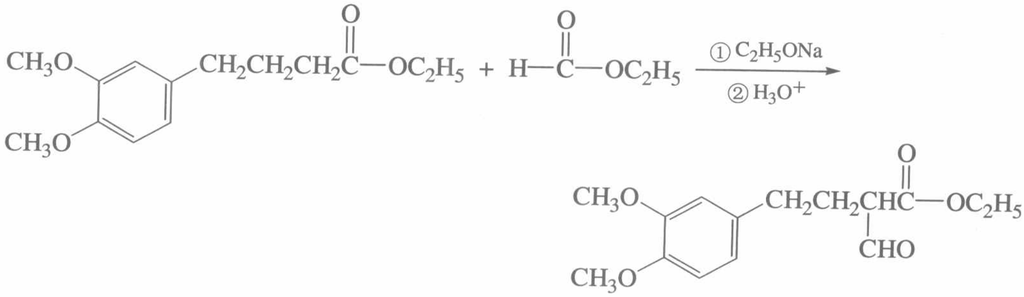
因此，在能量上不利于最后反应的 R_2CHCO_2Et 型酯也就能够发生酯缩合反应。

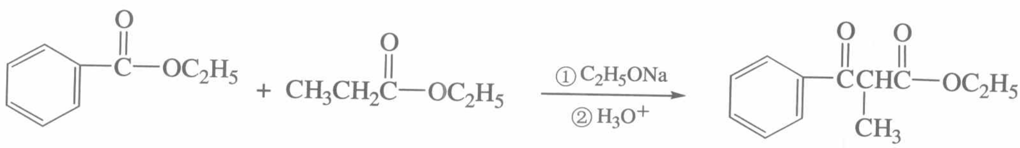
两个相同的酯的Claisen 缩合反应是制备 β-酮酸酯的重要方法。两个不同的酯的Claisen 缩合反应由于R 不同则通常生成四种不同的缩合产物（自身缩合和交叉缩合），在有机合成上没有什么价值。但当其中的一种酯不具有 α-氢原子，例如 HCO_2R、$C_6H_5CO_2R$、$EtOCO_2Et$（甲酸二乙酯）及 RO_2CCO_2R（草酸二酯）等，则交叉缩合可以得到较为单一的产物（在有机合成上具有重要价值），因为不具 α-氢原子的酯类在反应中只能提供羰基而作为碳负离子的接受体。例如：

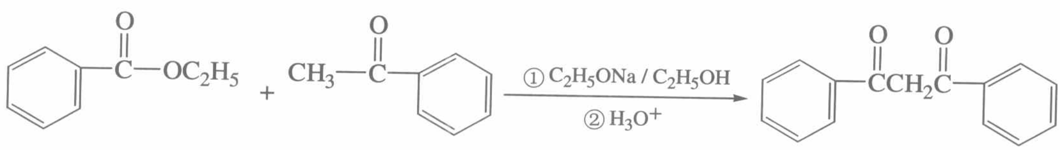




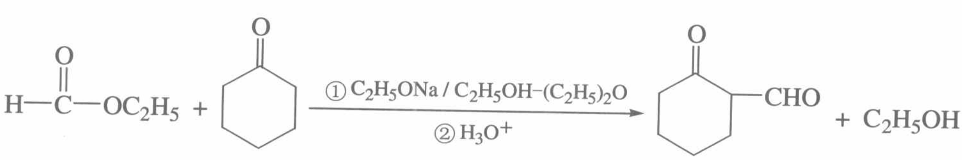
乙二酸二乙酯

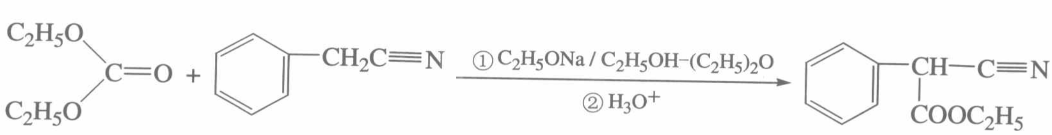




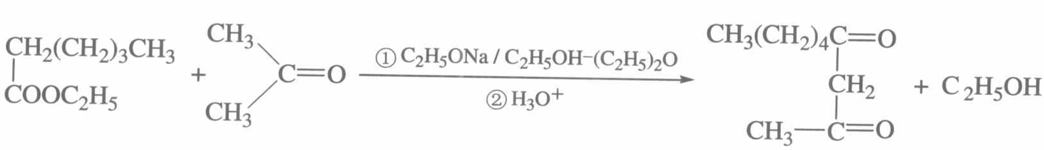


没有 α-氢原子的酯还可以与具有 α-氢原子的酮、腈等化合物进行Claisen 缩合。在反应中，具有 α-氢原子的酮或腈等在碱作用下失去 α-氢质子生成碳负离子中间体，它作为亲核试剂对无 α-氢原子的酯亲核加成，导致在酮或腈的 α-碳原子上引入一个酰基。例如：





酯与甲基酮作用生成 β-二酮。例如：

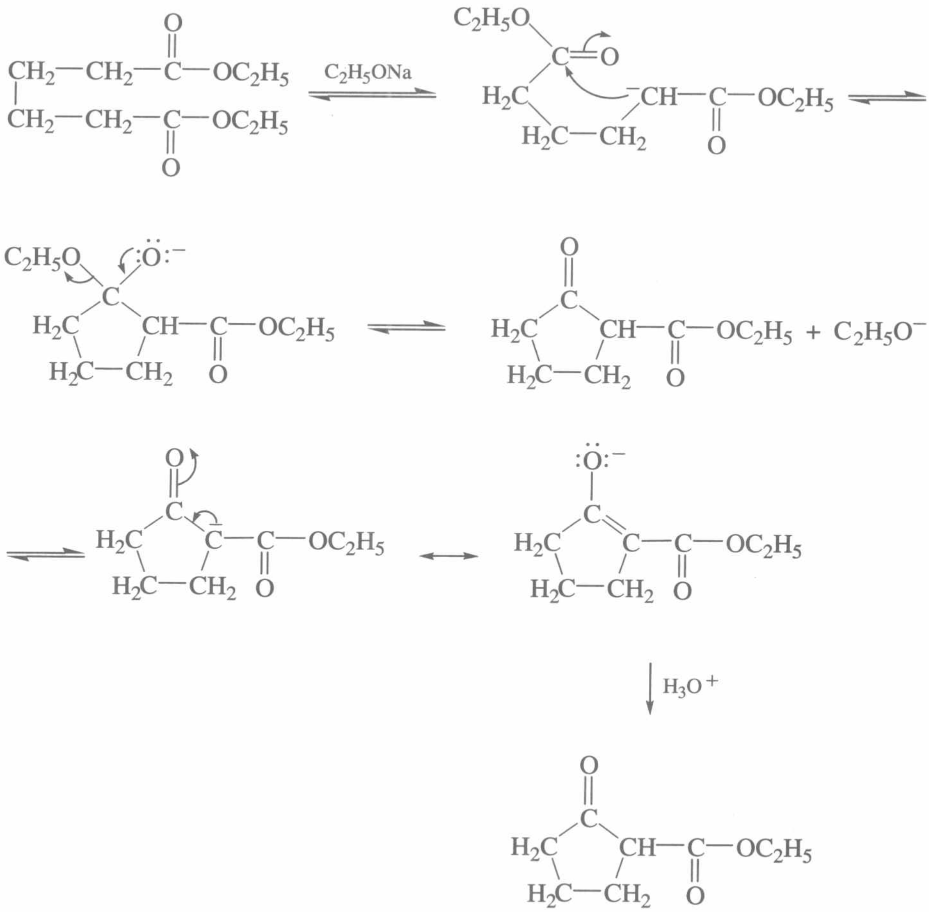


可见，Claisen 酯缩合反应不仅在有机合成上用于合成 β-酮酸酯，也可以合成 β-二酮或腈的 α-酰基化合物。

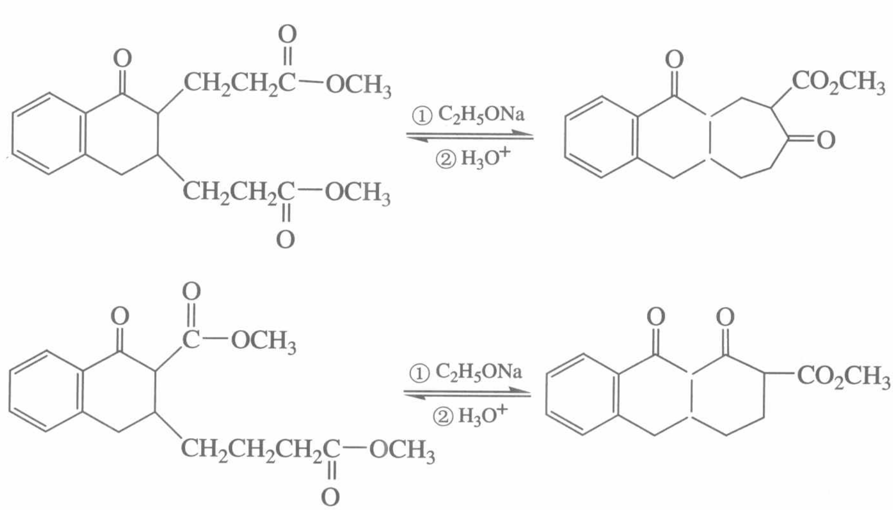
（B）Dieckmann 酯缩合反应

二元羧酸酯$RO_2C(CH_2)_nCO_2R'$（$n = 4 \sim 6$）在碱（醇钠或醇钾）存在下，可以发生分子

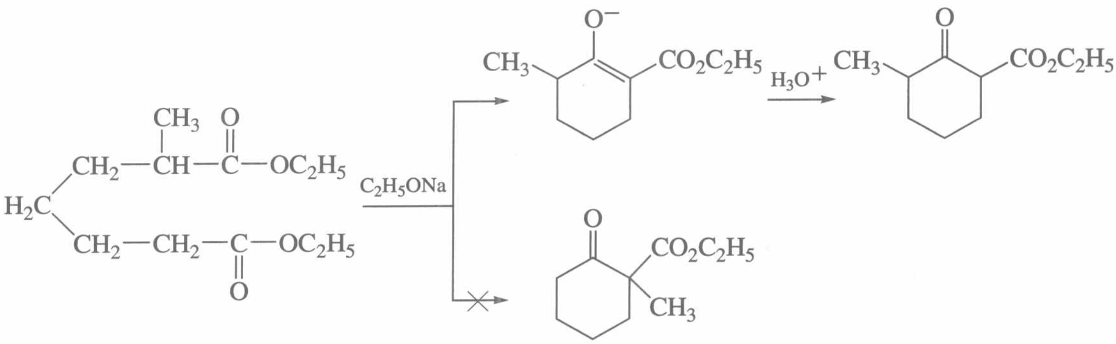
内的Claisen 反应，生成环状的β-酮酸酯，此反应称为Dieckmann（狄克曼）酯缩合反应。Dieckmann 酯缩合反应是 Claisen 酯缩合反应的变形，其反应的历程可表示如下：



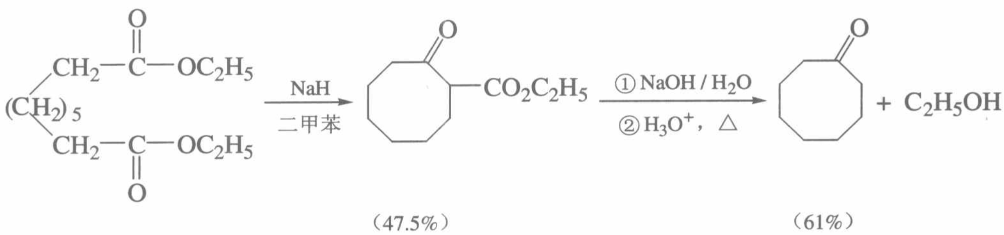
例如：



如果 Dieckmann 酯缩合反应可以生成两种产物，则较稳定的烯醇物优先生成。例如：



环状的 β—酮酸酯经皂化后再酸化加热脱羰而生成环酮。例如：



4.2.3 氢负离子与羰基的亲核加成反应

（1）络合金属氢化物的亲核加成

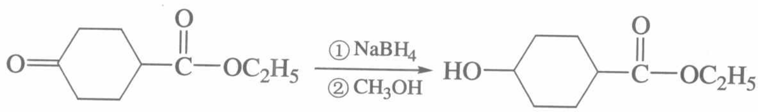
某些络合金属氢化物如氢化铝锂、硼氢化钠等，在一定的条件下特别容易对羰基进行亲核加成而把氢负离子转移到羰基上去，生成还原产物醇，因此络合金属氢化物对羰基的亲核加成反应属于还原反应。但它们不同于催化氢化还原，这些络合金属氢化物只还原碳原子与杂原子之间的双键和叁键（如C═O、C═N—OH，—C≡N，$—NO_2$等），而不能还原C═C双键和C≡C叁键，因此络合金属氢化物对羰基化合物的还原具有很高的选择性（见表4-12）。

表4-12 金属氢化物的选择性还原反应

L	M	S	R	M'—R'	A/B
Ph	C_2H_5	H	H	CH_3MgI	2.5
Ph	C_2H_5	H	H	C_2H_5MgI	3.0
Ph	CH_3	H	H	CH_3MgI	2.0
Ph	CH_3	H	H	C_2H_5MgI	3.0
C_2H_5	CH_3	H	H	CH_3MgI	1.5
Ph	CH_3	H	CH_3	$LiAlH_4$	2.6
Ph	CH_3	H	$(CH_3)_2CH$	$LiAlH_4$	5.0
Ph	CH_3	H	$(CH_3)_3C$	$LiAlH_4$	4.9
Ph	CH_3	H	Ph	$LiAlH_4$	4.0

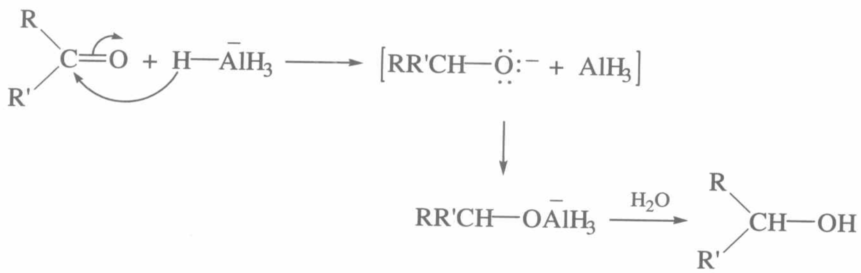
例如：

$$CH_3CH{=}CHCHO \xrightarrow[\text{② } H_2O]{\text{① } LiAlH_4} CH_3CH{=}CHCH_2OH$$



（A）醛、酮与氢化铝锂、硼氢化钠的加成反应历程

醛、酮与氢化铝锂的反应，有效的还原剂为AlH_4^-(强亲核试剂氢负离子H^-的给予体)，在反应中它不可逆地将H^-转移到电子密度较低的羰基碳原子上，余下的AlH_3与羰基氧络合，然后经歧化再被水解而变成加成产物醇：

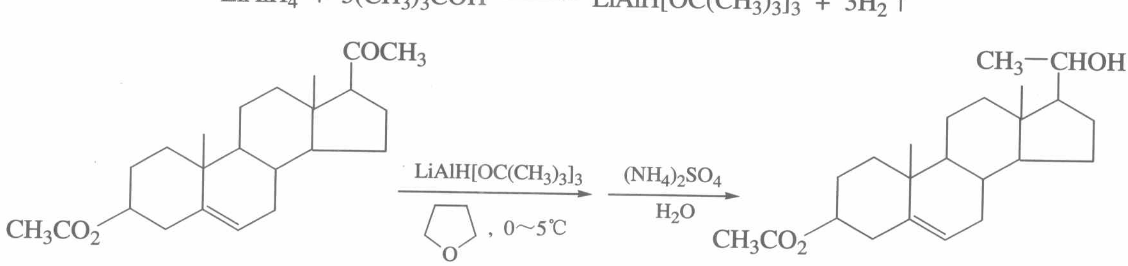


实际上，氢化铝锂中的所有氢原子都可以按同样方法相继反应：

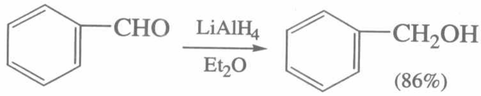
$$\overset{+}{Li}\overset{-}{Al}H_4 + 4RR'C{=}O \longrightarrow Li^+[(RR'CH{-}O)_4Al^-] \xrightarrow{2H_2O} 4RR'CH{-}OH + LiAlO_2$$

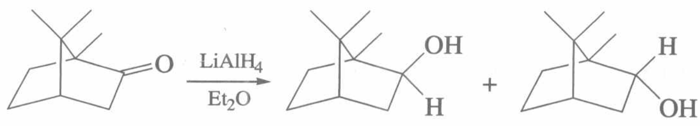
由此可见，1 mol 的氢化铝锂理论上可还原4 mol 的醛或酮，但大量的实验事实表明，其中第一个氢原子的还原性较强，其余的氢原子依次变弱。因为随着络合金属氢化物中烷氧基的增多（电负性增大），氢负离子的转移（再加成）将变得困难，所以将氢化铝锂制成它的衍生物三烷氧基氢化铝锂可降低其还原能力和提高选择性。例如它只能还原醛或酮为醇，酰氯为醛，而对其他基团如酯基、腈、硝基等无影响：

$$LiAlH_4 + 3(CH_3)_3COH \longrightarrow LiAlH[OC(CH_3)_3]_3 + 3H_2\uparrow$$



由于氢化铝锂是一个强碱，遇水、醇、酸等含活泼氢的化合物则优先与质子结合而生成分子氢，因而进行还原反应时必须在无水情况下进行，并常用无水乙醚、THF 为溶剂。





(84.5%)　　(9.5%)

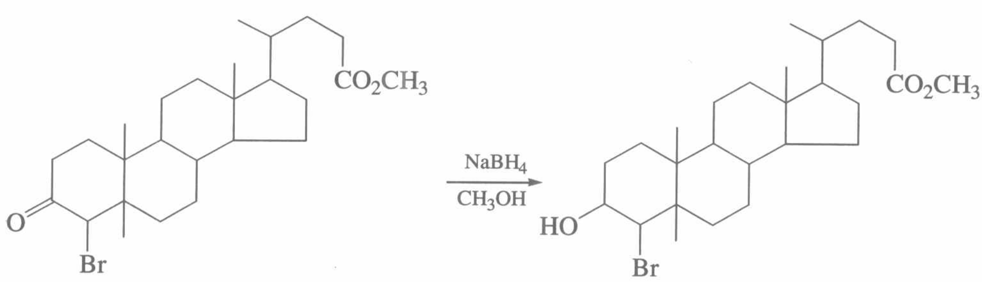


(97%)

对于开链的醛或酮与氢负离子的亲核加成，其产物是外消旋的醇，即产物没有立体选择性。而对于 α-位具有手性碳原子的醛或酮，则加成的取向遵从Cram 规则，即还原剂从位阻小的一边进攻羰基的碳原子，导致一种优势的非对映体为主的产物（详见羰基亲核加成反应的立体化学）。

硼氢化钠是一个比$LiAlH_4$较温和的还原剂，它只能还原醛、酮为醇或酰氯为醛，而不能还原酸、酯和碳-碳重键及硝基等。硼氢化钠在常温时对水、醇等均较稳定（不溶于乙醚，溶于水和醇），所以在还原反应中常用它们做溶剂，反应一般在0 ℃左右进行，高温时可改用THF、DMSO 等为溶剂。若在反应时加入相转移催化剂如季铵盐、冠醚等，可增加其还原能力。

$$O_2N(CH_2)_3CHO \xrightarrow[CH_3OH]{NaBH_4} O_2N(CH_2)_3CH_2OH$$



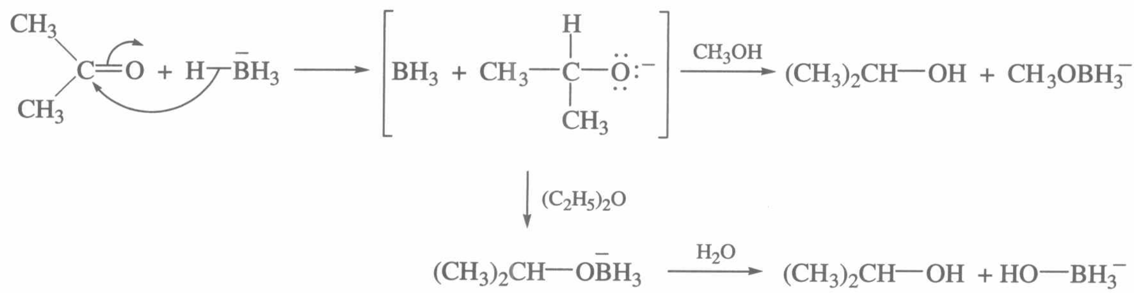
$$RCOCl \xrightarrow{NaBH_4} RCHO$$

$NaBH_4$可由氢化钠与硼酸甲酯或硼烷制备：

$$4NaH + B(OCH_3)_3 \longrightarrow NaBH_4 + 3NaOCH_3$$

$$NaH + BH_3 \longrightarrow NaBH_4$$

醛、酮与硼氢化钠的反应历程和醛、酮与$LiAlH_4$的反应历程相似，在BH_4^-中氢负离子向羰基碳原子转移的同时，硼与羰基氧结合：



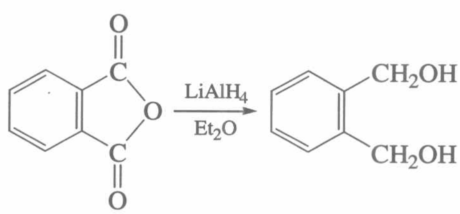
（B）羧酸及其衍生物与氢化铝锂、硼氢化钠的加成反应历程

羧酸及其衍生物也能与氢负离子给予体氢化铝锂、硼氢化钠进行亲核加成反应。活性较强的氢化铝锂能使羧酸、酯、酸酐和酰氯还原成伯醇，酰胺和腈被还原成相应的胺，在特殊的条件下，从酰卤、酰胺或腈也能得到醛。活性较小的硼氢化钠，仅能使活性较大的酰氯还原成伯醇。例如：

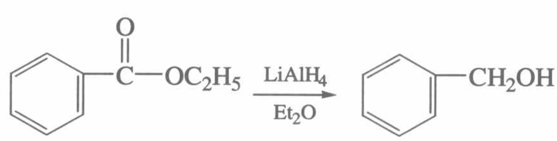
$$(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow[Et_2O]{LiAlH_4} (CH_3)_3CCH_2OH \qquad (92\%)$$

$$CH_3CH{=}CHCH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow[Et_2O]{LiAlH_4} CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH_2OH$$

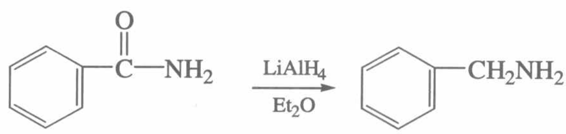
(92%)



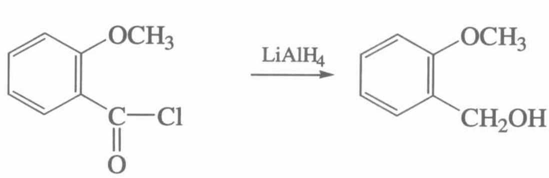
(87%)



(90%)



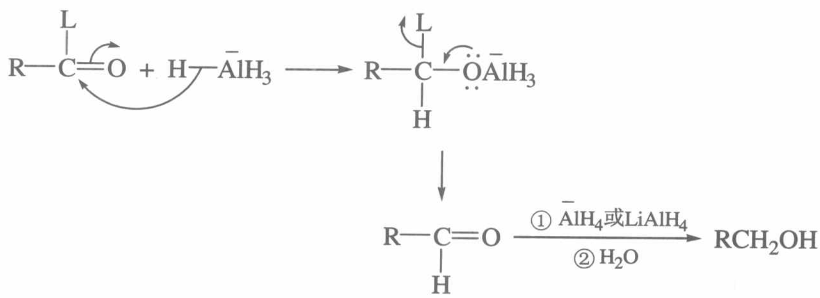
(85%)





由于体积较大的$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$的空间位阻，不能与酯或酰胺进行反应。

酰卤、酯、酸酐与$LiAlH_4$的反应历程：反应开始是AlH_4^-对羰基亲核加成，然后消去L^-（良好的离去基团）生成醛（或醛的络合物$RCH{=}OLiAlH_3$），接着是H^-对生成的醛快速进攻（醛与H^-反应活性更大）而生成伯醇：



在羧酸的反应中，由于氢化铝锂是强碱，所以与羧酸发生中和反应生成锂盐RCO_2Li(氢化铝锂消耗一个氢负离子)，该盐可进一步与氢负离子授体反应生成伯醇：

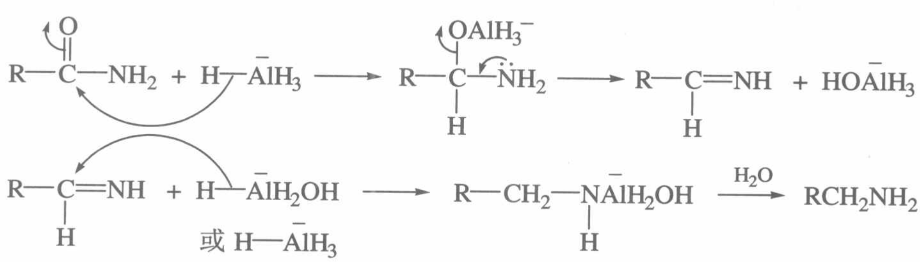
$$RCOOH + LiAlH_4 \longrightarrow RCOO\bar{A}lH_3Li^+ + H_2$$

$$RCOO\bar{A}lH_3Li^+ \xrightarrow{LiAlH_4} RCH(O\bar{A}lH_3Li^+)_2 \xrightarrow{H_2O} RCH(OH)_2$$

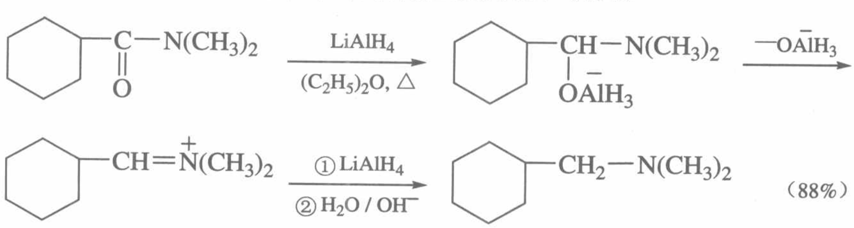
$$\xrightarrow{-H_2O} RCHO \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} RCH_2OH$$

上述反应是用任何方法都不容易从羧酸直接还原为伯醇的方法。

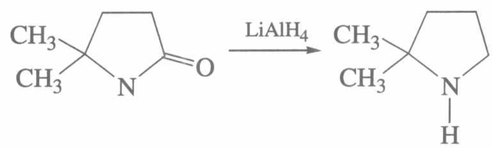
对酰胺来说，由于氮基比氧基更难离去，因此可选择性地形成胺：



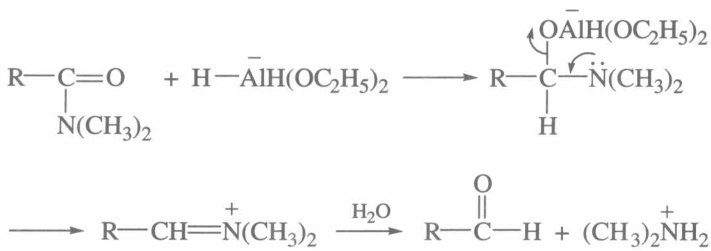
酰胺用氢化铝锂还原是合成胺类化合物的重要方法，例如：



（88%）



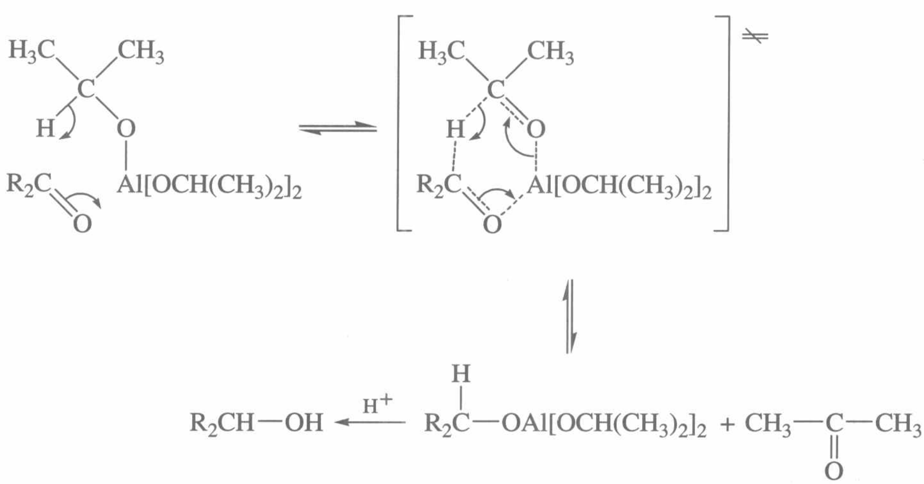
如果使用不太活泼的还原剂$LiAlH_2(OC_2H_5)_2$，可使酰胺的还原停止在一个中间阶段，随后将它水解可以得到醛：



（2）Meerwein-Pondorf-Verley 反应

异丙醇铝与前述的络合金属氢化物同属氢负离子的给予体，其还原特征亦具有高度的选择性，即仅能还原羰基为醇羟基，而对C═C 双键、C ≡C 叁键、羧酸酯、硝基及卤素等基团均无影响，而且反应速率快，副反应少，收率高。此反应的正向反应称为Meerwein-Pondorf-Verley（梅尔外茵-庞道夫-维勒）还原，其逆反应为 Oppenauer（欧芬脑尔）氧化。

Meerwein-Pondorf-Verley 的反应历程是，氢负离子通过六元环的过渡状态由异丙基可逆地转移到羰基碳原子上，从而实现还原过程：



在上述反应中，异丙醇铝作为Lewis 酸促进羰基的极化，同时铝在过渡状态中提供负电荷，产生了起始于金属的键的电子转移，使异丙醇铝的 α-氢受到排斥，并被带有正电荷的羰基碳原子所吸引而发生迁移。

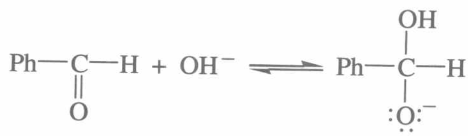
该反应为平衡反应，但从平衡系统中不断地除去由异丙醇铝所生成的丙酮（丙酮通常是反应系统中最易挥发的组合，并可以蒸出），可使平衡向右移动。使用过剩的异丙醇（溶

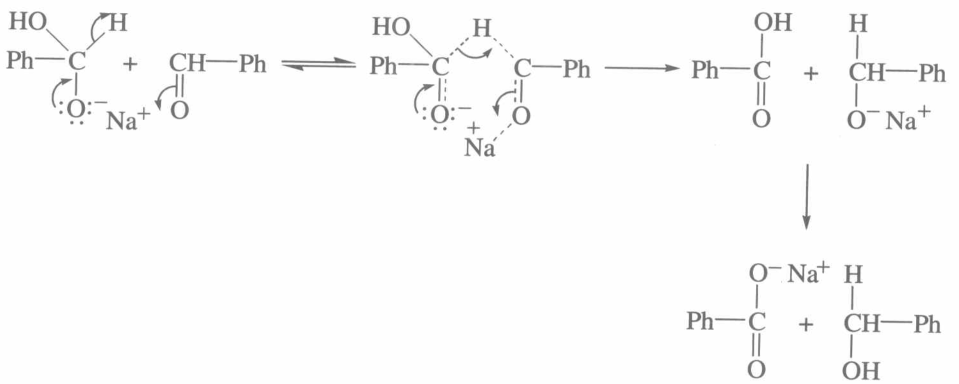
剂)，可与新生成的混合异丙醇铝$R_2CH-OAl[OCH(CH_3)_2]_2$交换，再生异丙醇铝重复进行还原。

（3）Cannizzaro 反应

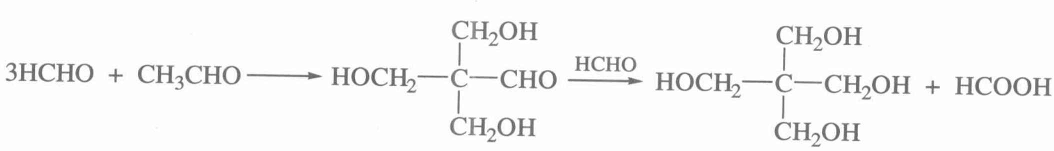
没有 α-H 原子的醛在碱催化（如NaOH）下，发生歧化反应生成羧酸和醇的反应称为 Cannizzaro 反应。该反应在动力学上为二级反应。

Cannizzaro 反应的历程与Meerwein-Pondorf-Veley 还原反应的历程密切相关。首先是碱（OH^-）对羰基碳原子快速进攻而可逆地亲核加成产生潜在的氢负离子给予体（水合醛负离子），后者在金属离子亲电性的影响下，与第二分子的醛经过类似于Meerwein-Pondorf-Verley 反应的环状过渡状态发生氢负离子转移到羰基碳原子上，再进行快速的质子交换生成醇和羧酸盐而完成亲核加成反应：





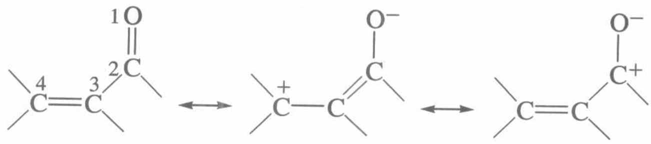
如果在醛中具有 α-氢原子，在碱的存在下不发生Cannizzaro 反应，而首先发生醇醛缩合反应。只有在所有的 α-氢原子都被取代后，才与更多的甲醛发生Cannizzaro 反应。例如从乙醛和甲醛制取季戊四醇：



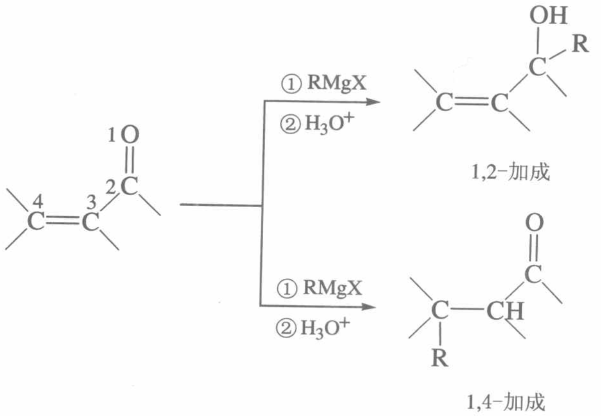
4.2.4　α,β-不饱和醛、酮的亲核加成反应

（1）反应历程

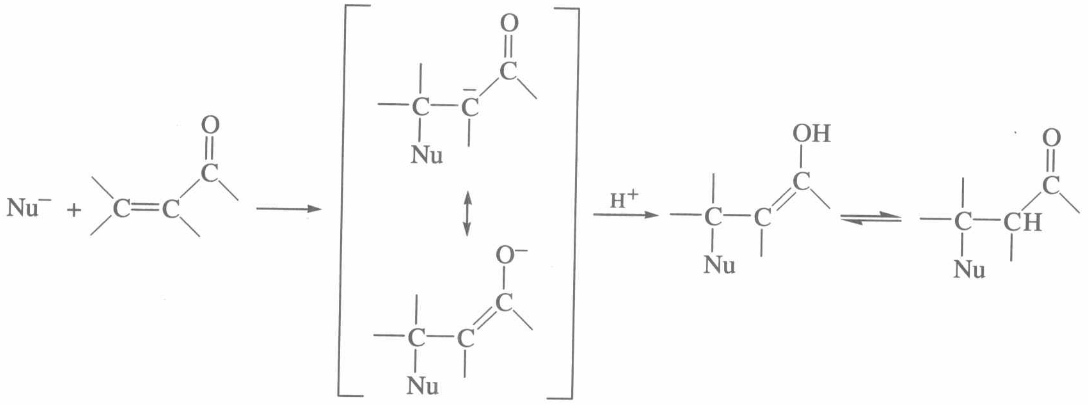
α,β-不饱和醛、酮是一类最重要的不饱和羰基化合物，它们的结构特征是在分子中都含有共轭的C═C 双键和C═O 双键。由于电负性较强的氧原子−*C* 效应和−*I* 效应的影响，使共轭双键上的电子云不均匀地分布，并造成羰基碳原子和 β-碳原子上具有缺少电子的性质，其基态电子的极化作用如下所示：



因此，它容易受到亲核试剂的进攻而发生亲核加成反应（降低亲电加成的活性），其加成方式可能发生1,2-加成或1,4-加成，例如：

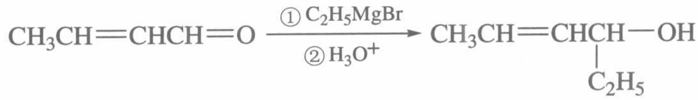


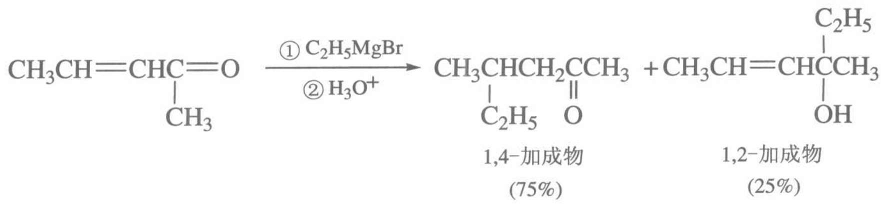
α,β-不饱和醛、酮的1,2-加成的反应历程与羰基加成的类同，1,4-加成反应的历程是亲核试剂首先进攻共轭体系中缺电子的一端（即β-碳原子）生成一个共振稳定的负离子中间体，随后该中间体从溶剂中获得一个H^+而生成产物：

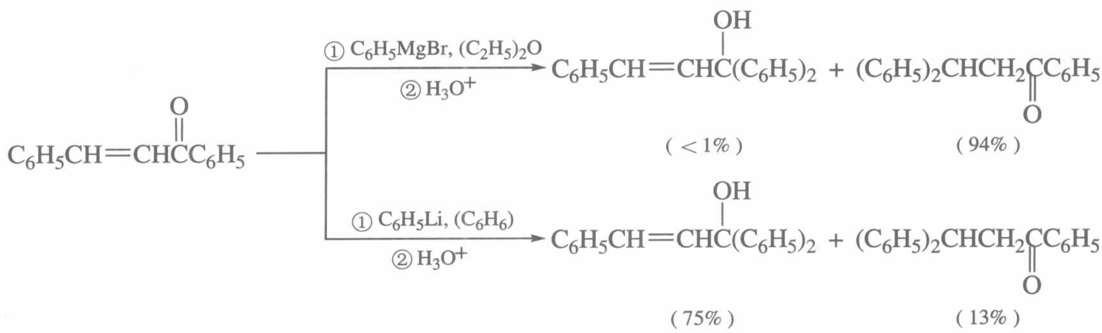


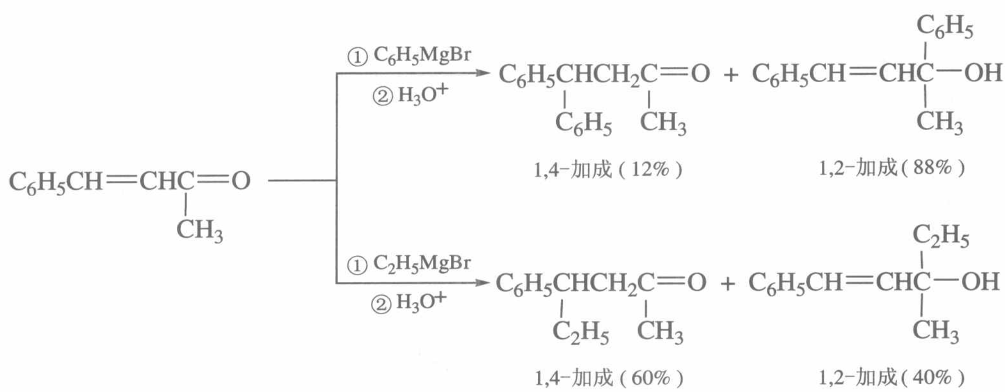
（2）影响1,2-加成和1,4-加成产物比例的因素（反应物结构、亲核试剂及温度）

α,β-不饱和醛、酮的1,2-加成和1,4-加成产物的比例与羰基的活性（醛基比酮基活泼）、亲核试剂的性质以及温度等有关。一般来说，β-碳原子上有吸电子基（增加羰基的活性），羰基碳原子或亲核试剂的空间位阻较小，以及亲核试剂比较强时，有利于1,2-加成；反之，则有利于1,4-加成。此外，苯基Gringnard 试剂几乎总是比烷基Gringnard 试剂有较多的1,2-加成产物。例如：

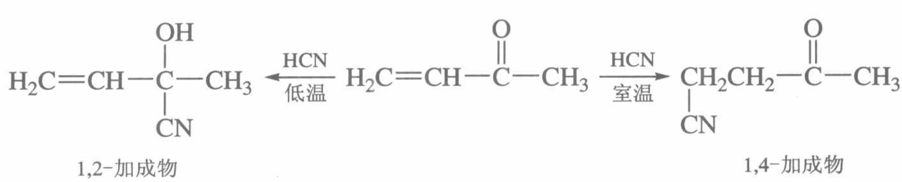








α,β-不饱和醛、酮与较弱的亲核试剂如H_2O、H_2NOH、ROH、RSH 等及中等强度的亲核试剂如HCN 和来自活泼亚甲基化合物的碳负离子在低温时生成1,2-加成产物（动力学控制产物），在室温生成1,4-加成产物（热力学控制产物，可逆反应），但多半生成1,4-加成产物（共轭加成，产物具有较大的稳定性，即产物中保留了很强的C═O 键）。例如，3-丁烯-2-酮与 HCN 的反应：



思 考 题

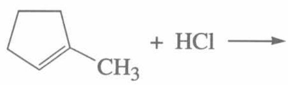
1. 完成下列反应:

(1) $CH_3CH_2CH{=\!=}CH_2 + Cl_2(H_2O) \longrightarrow$

(2) $CF_3CH{=\!=}CH_2 + HI \longrightarrow$

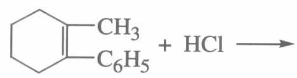
(3) $CH_3OCH{=\!=}CH_2 + HBr \longrightarrow$

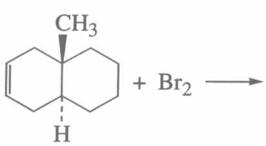
(4) $CH_3OCH{=\!=}CHCH_3 + HBr \longrightarrow$

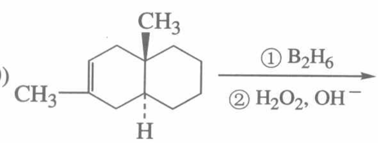
(5) 

(6) $(CH_3)_2CHCH{=\!=}CH_2 + HCl \longrightarrow$

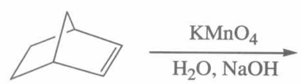
(7) 

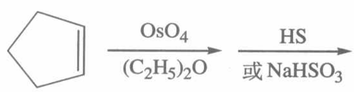
(8) 

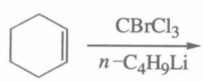
(9) 

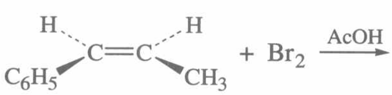
(10) 

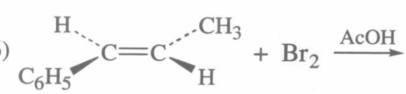
(11) $CH_3CH{=\!=}CH_2 \xrightarrow[CH_3OH]{HCl}$

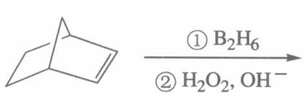
(12) 

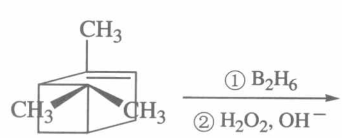
(13) 

(14) 

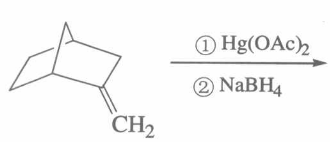
(15) 

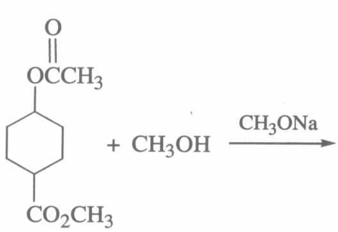
(16) 

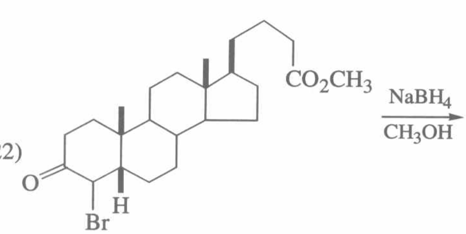
(17) 

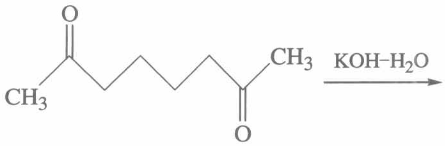
(18) 

(19) 

(20) 

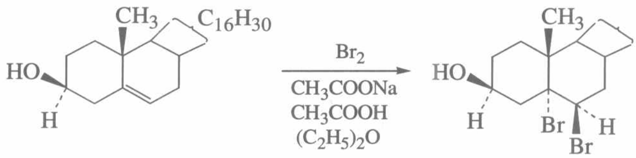
(21) 

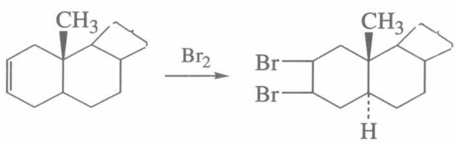
(22) 

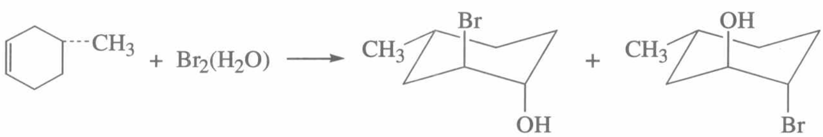
(23) 

(24) $CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3\ Cl^- + H_2O \longrightarrow$

2. 写出下列反应的机理：

(1) 

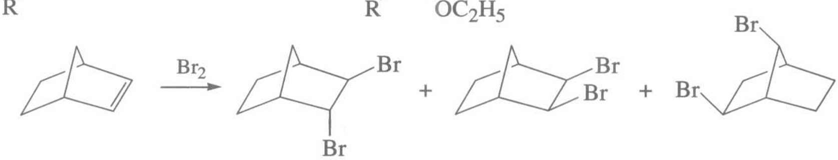
(2) 

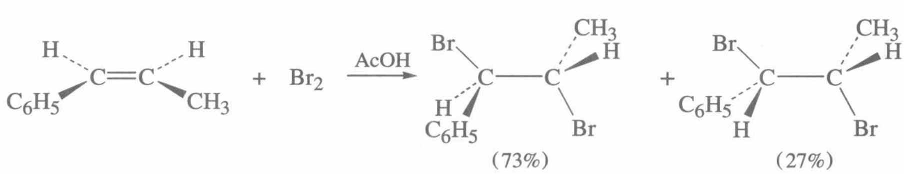
(3) 

(4) $CH_2{=}CH\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}OCH_3 + HBr \longrightarrow BrCH_2CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}OCH_3$

(5) $(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[BF_3]{H_2O} (CH_3)_3C{+}CH_2-C(CH_3)_2{+}_{n-1}CH_2-\underset{\underset{\large CH_3}{|}}{C}{=}CH_2$

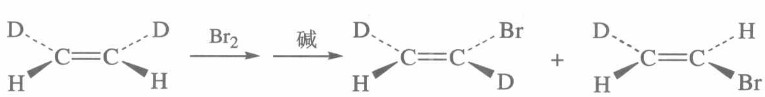
(6) $R_2C{=}O + HC(OC_2H_5)_3 \xrightarrow{H^+} R_2C(OC_2H_5)_2 + HCOOC_2H_5$

(7) 

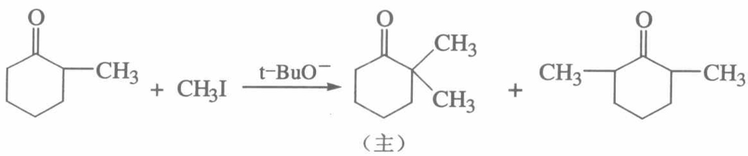
(8) 

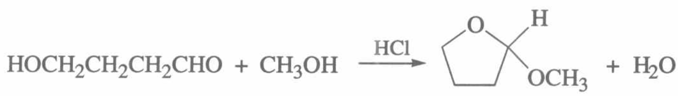
(9) $CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_2Br + Br_2 \xrightarrow{H^+} CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CHBr_2 + BrCH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_2Br$

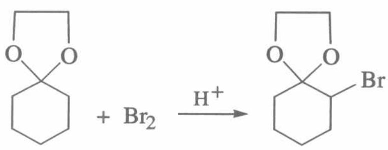
(10)

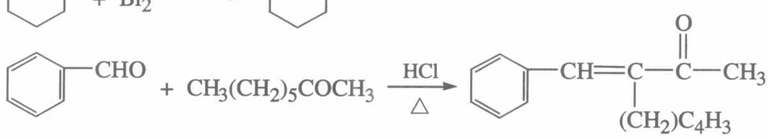
(a) 

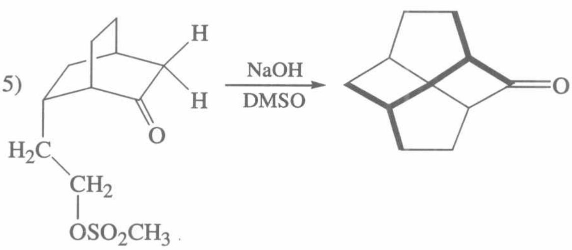
(b) 

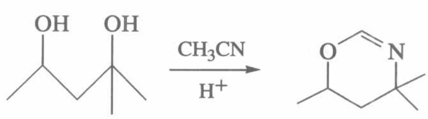
(11) 

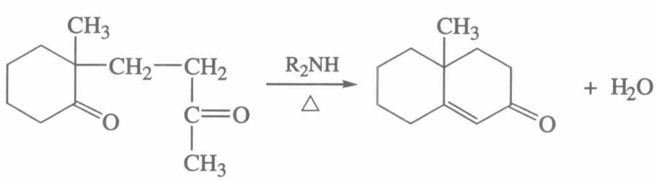
(12) 

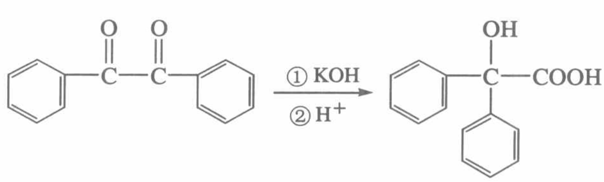
(13) 

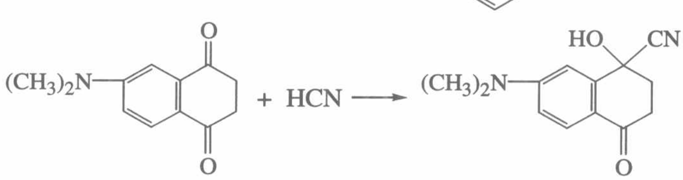
(14) 

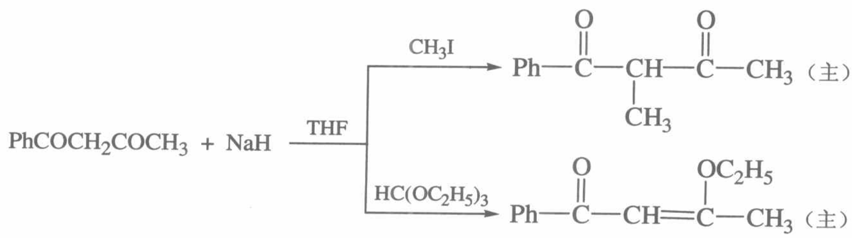
(15) 

(16) 

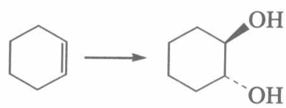
(17) 

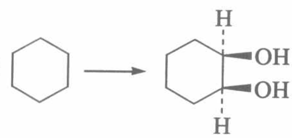
(18) 

(19) 

(20) 

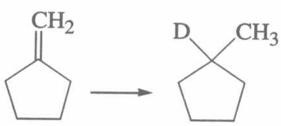
3. 完成下列转变:

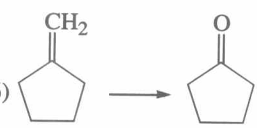
(1) 

(2) 

(3) $CH_3CH_2C(CH_3)=CH_2 \longrightarrow CH_3CH_2C(CH_3)_2OCH_3$

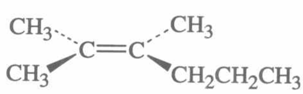
(4) $CH_3CH_2C(CH_3)=CH_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2OCH_3$

(5) 

(6) 

(7) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2BrCH_3$

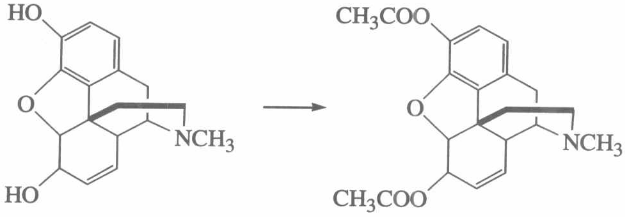
(8) $CH_3CH_2CH_2CHO \longrightarrow CH_3CH_2CH_2COCHBrCH_2CH_3$

(9) $(CH_3)_2CHBr \longrightarrow$ 

(10) $CH_3CH_2CH_2CHO \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CHOH—CH(CH_2OH)CH_2CH_3$

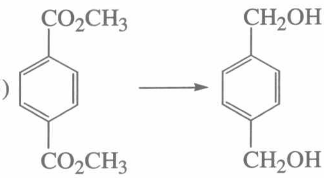
(11) $CH_3CH_2CHO \longrightarrow CH_3C(CH_2OH)_3$

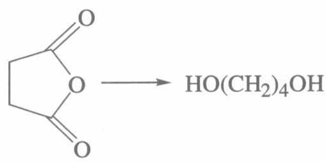
(12) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2CHO \longrightarrow (CH_3)_2COHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$

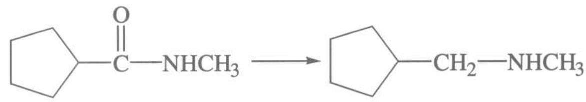
(13) 

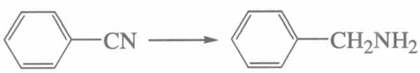
吗啡碱　　　　海洛因

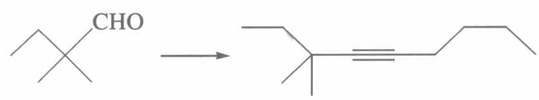
(14) 

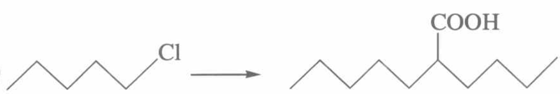
(15) 

(16) 

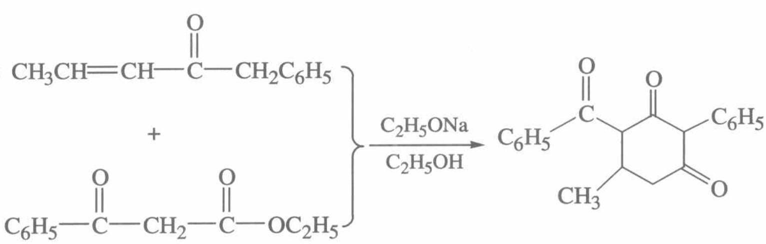
(17) 

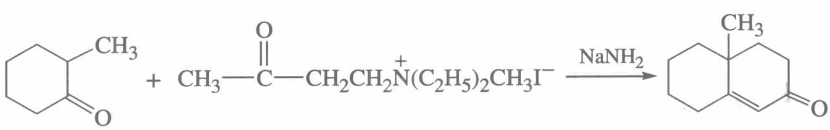
(18) 

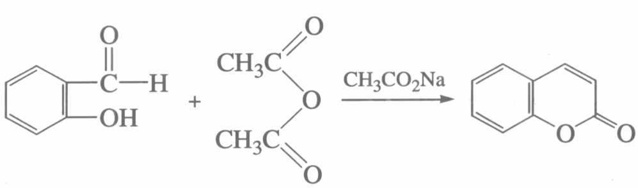
(19) 

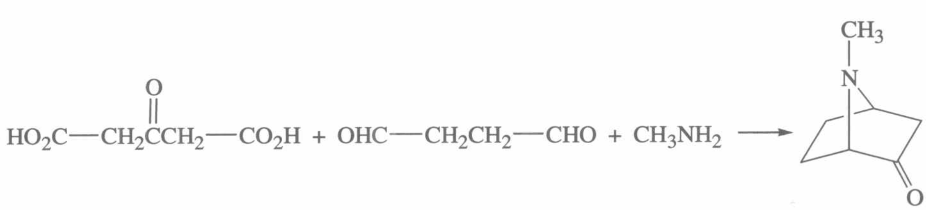
(20) 

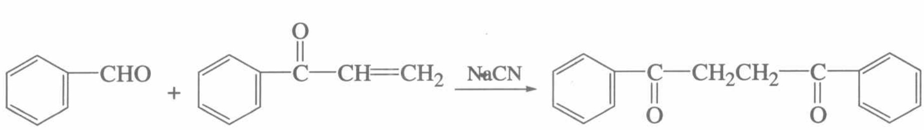
4. 指出下列反应的名称，并用反应机理说明其转化过程：

(1) 

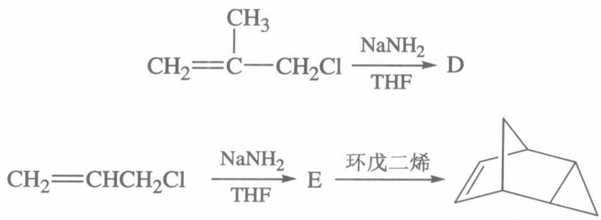
(2) 

(3) 

(4) 

(5) 

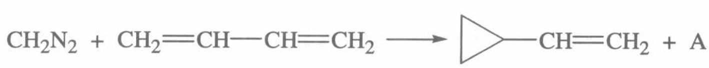
5. 在沸腾的四氢呋喃中，用氨基钠处理甲基烯丙基氯得到产率为50% 的化合物D。化合物E 是用类似的方法制备的。



F

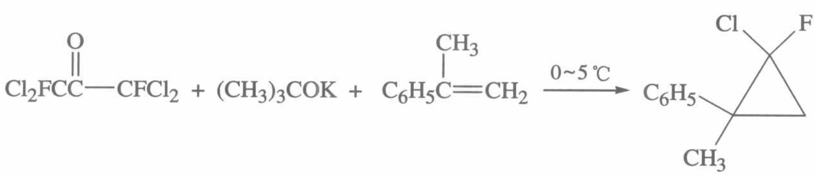
请给出 D 和 E 的合理结构式以及 D 和 E 形成时的过程。

6. 在气相中（和在惰性气体存在下）重氮甲烷在丁二烯存在下产生预期的乙烯基环丙烷。也得到具有下列性质的另一产物 A：从溴水中吸收溴；分子量为 68；臭氧化后水解得戊二醛。



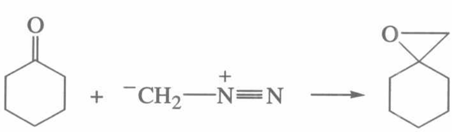
试推出 A 的结构并提出关于形成 A 的反应机理。

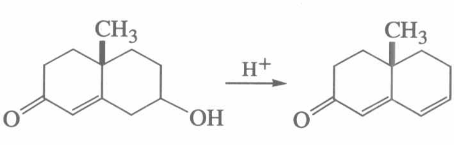
7. 写出下列反应的可能机理：

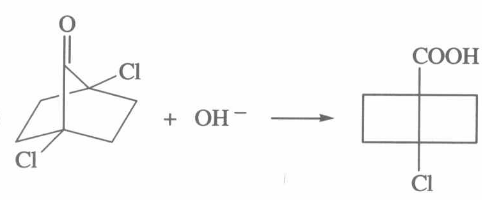


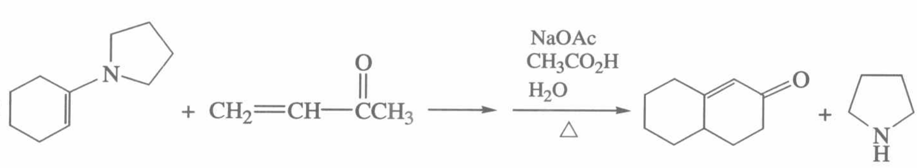
8. 用反应机理说明下列反应的转变过程：

(1) $C_2H_5O—CH═CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^+} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}—H + C_2H_5OH$

(2) 

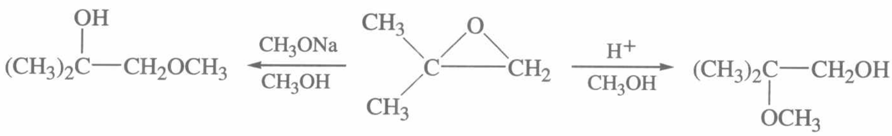
(3) 

(4) 

(5) 

9. 解释下列现象：

(1) 苯甲醛与甲乙酮在酸或碱性介质中发生交叉缩合时得到不同的缩合主要产物；

(2) 

10. 从含有五个或少于五个碳原子的有机化合物合成下列各化合物:

(1) $CH_3CH_2CH_2C(=O)—CH(CH_3)CH_2CH_3$

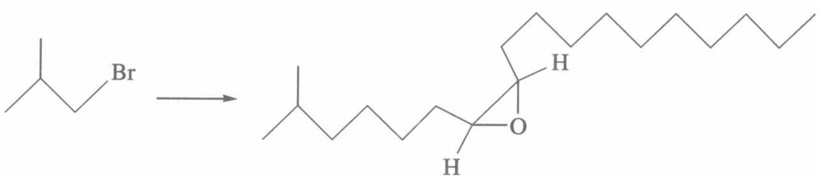
(2) $CH_3CH_2CH(COOH)—CH_2COOH$

(3) $CH_3CH_2CH_2CH_2COCOOH$

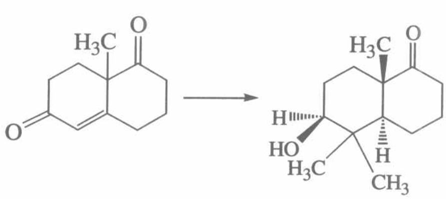
(4) $HOOCH_2CH_2CH_2COOH$

11. 从指定的原料合成化合物（其他试剂任选）:

(1) 

(2) 

顺－癸基－（5－甲基己基）环氧乙烷

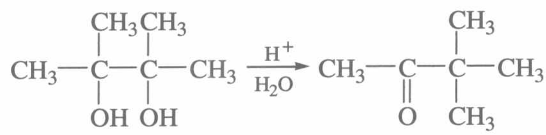
(3) 

3－羟基－2,2,6－三甲基二环 [4.4.0] 癸－7－酮

第 5 章　分子重排反应

在前面几章所讨论的有机反应中，大多属于官能团反应，即在反应过程中只是反应基质分子的官能团发生变化，而碳骨架一般保持不变。但也有一些有机反应，反应基质分子在进攻试剂或反应介质的影响下，其中的一个原子或基团在分子中发生移位或碳骨架发生改变，从而生成与原反应基质分子的组成相同但结构不同的新的分子，这类反应称为分子重排反应（molecular rearrangements）。例如：

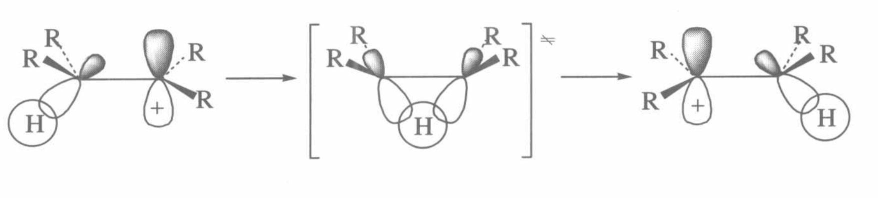
$$CH_3CH_2CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{H_3PO_4} CH_3CH{=}CHCH_3$$

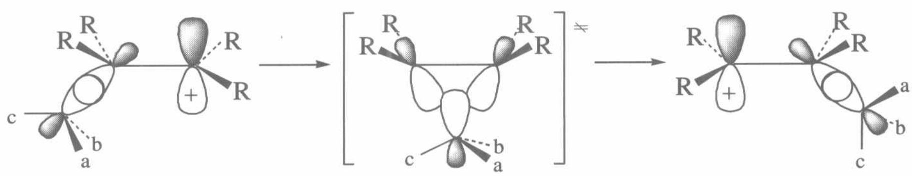


重排反应的范围比较广泛，引起重排反应的因素也很多，但一般情况都是基质分子受进攻试剂或反应介质的作用，发生碳-碳、碳-氧、碳-氮键破裂，暂时产生一个不稳定的活性中心（碳正离子、碳负离子、游离基或碳烯等），这个不稳定的活性中心经分子内某些原子或基团的迁移（或称移位），趋向一个新的较稳定的反应中心，于是便发生了重排反应。重排反应的类型较多，但通常按下列四种方法进行分类：

（1）按分子内及分子间重排分类

分子内重排：是指发生于基质分子内部的重排反应，在重排过程中发生迁移的原子或基团始终没有脱离原基质分子，即在重排过程中迁移基团只是从基质分子中的某一位置迁移到另一位置上。迁移过程与活性中心的形成协同发生，即迁移作用在连接离去基团的键完全断裂以前就开始进行，其轨道组合方式是活性中心上的p轨道和发生迁移的轨道处于共平面状态（包含一个三中心双电子键）。例如，1,2-负氢或烷基（含碳基团）的 1,2-迁移（同面）：





因此，分子内重排必然是同面的，并且原来的和最终的碳原子必须能适应在改变杂化时伴随着的几何变化。

分子间重排：是指在重排过程中原子或基团在没有重排到新位置之前，就完全从原基质分子中裂解下来，随后再结合到所迁移的新位置上。在分子间重排反应中，由于重排的原子或基团可能来自另外的分子，因此这类反应比较容易受反应条件的影响。

（2）按反应历程分类

重排反应中键的裂解和形成的方式有三种，即异裂（离子型）、均裂（游离基型）和环状过渡状态（σ键迁移型）。因此，根据迁移基团的亲核、亲电或是游离基的性质，重排反应可分为亲核重排（nucleophilic rearrangement）、亲电重排（electrophilic rearrangement）、游离基重排（free radical rearrangement) 和 σ键迁移重排（sigmatrophilic rearrangement）。亲核重排是指基质分子在亲电试剂的作用下，迁移基团带着成键电子对从一个原子迁移到另一个缺电子（带有正电荷）的原子上；亲电重排是指基质分子在亲核试剂（碱）的作用下，迁移基团以正离子形式迁移到富电子（带有负电荷）的原子上；游离基重排是指基质分子在游离基的作用下，迁移基团带着单电子迁移到带单电子的原子上；而 σ键迁移重排则是指基质分子中与π体系相连的单键迁移到一个重新组合的π体系中的新的位置上（在周环反应一章讨论）。

（3）按迁移基团的相对位置分类

根据迁移基团的相对位置，可分为1,2-迁移重排、1,3-迁移重排、1,5-迁移重排以及3,3-迁移重排、3,5-迁移重排等，但其中以1,2-迁移重排最为重要。

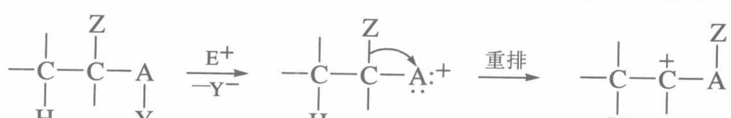
（4）按不同元素之间的迁移分类

此分类方法是按迁移起点和终点元素的不同而进行分类的，如Pinacol 重排是由碳到碳（C → C），Hofmann 重排是由碳到氮（C → N），此外还有 C → O、O → C、N → O 重排。

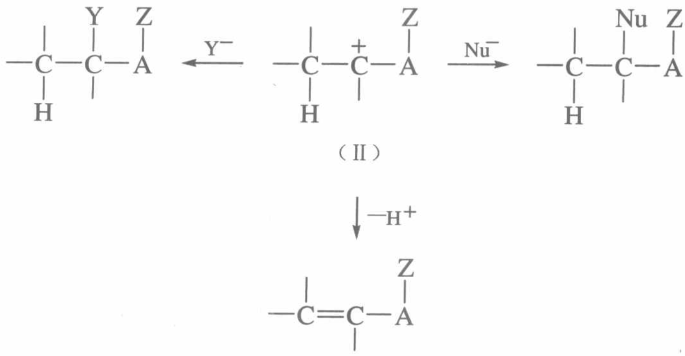
本章主要按反应历程分类对重排反应进行讨论。

5.1 亲核重排反应

亲核重排反应一般都包含着基质分子中的一个基团从碳原子上迁移到邻近仅有六个价电子的原子上的重排，其反应过程包括下列三个步骤：首先是反应基质在亲电试剂的作用下形成缺电子中心（Ⅰ）；然后是该中心邻位碳原子上的基团带着成键电子对迁移到这个缺电子中心上，而形成新的并且比较稳定的缺电子中心（Ⅱ）；最后（Ⅱ）与反应体系的负性部分结合生成重排取代产物或失去质子生成重排消除产物，从而实现整个反应的完成。



（Ⅰ）　（Ⅱ）



（II）

其中 Z = C、H、X、N、S、O 等，A = C、N、O。

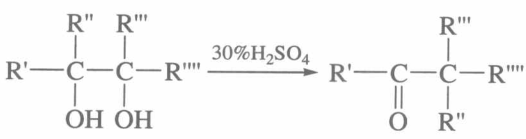
在上述重排反应中，由于Z 是带着成键电子对（显示亲核性）向相邻原子 A 上迁移，而 A 必须是一个缺电子的被进攻的中心，故亲核重排反应又称为缺电子重排或称 1,2-迁移重排。缺电子中心可以是碳正离子、碳烯、氮烯以及氮正离子等，其中以形成碳正离子和氮烯缺电子中心最为重要。

5.1.1 涉及碳正离子的重排反应

生成碳正离子的途径有多种，但通常采用一个特定结构的醇在酸性溶液中脱水，或一个特定结构的卤代烃与亲核试剂的S_N1 反应，或一个特定结构的脂肪族胺用HNO_2处理等。

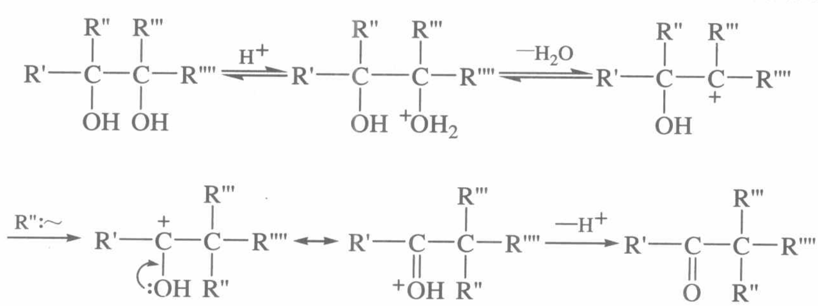
（1）Pinacol 重排

邻二醇在无机酸（如硫酸，盐酸等）的作用下，发生脱水和碳骨架重排，生成不对称的酮或醛，此类反应称为 Pinacol（频哪醇）重排反应。

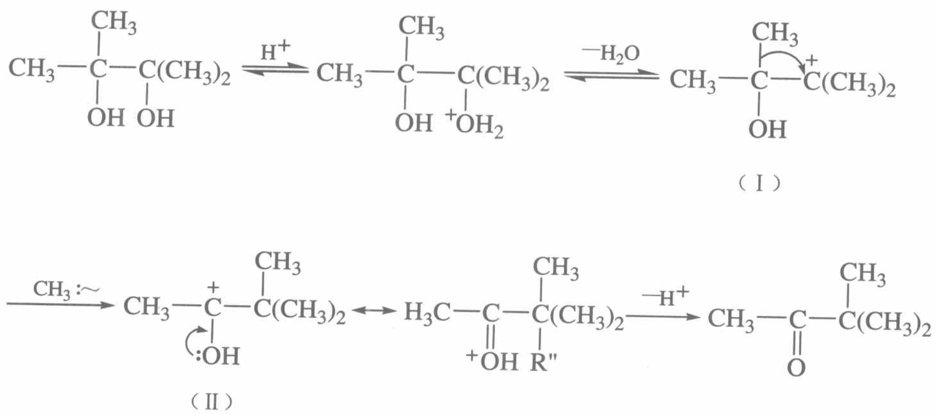


R = 烷基、芳基或氢

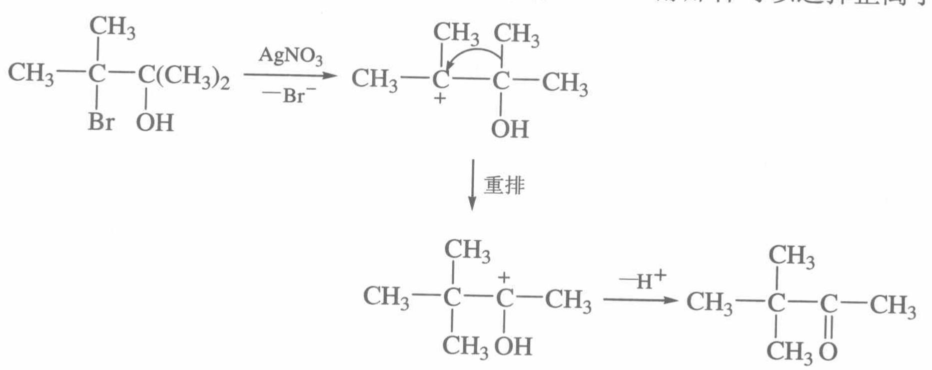
Pinacol 重排反应的历程：首先是醇羟基质子化后失去一分子水形成一个缺电子中心——碳正离子，从而引起分子中烃基的亲核重排（迁移），然后失去一个质子而形成羰基：

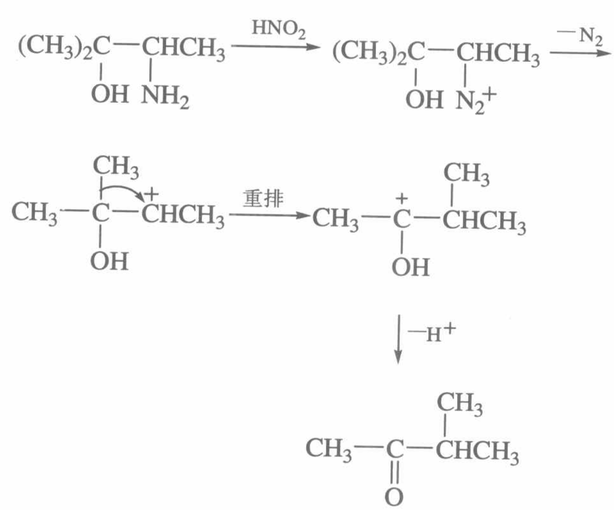


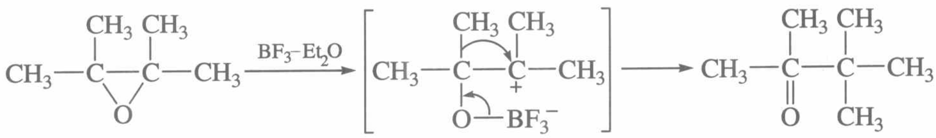
Pinacol 重排的经典例子是2,3-二甲基-2,3-丁二醇（Pinacol 醇）在H_2SO_4作用下转变为甲基叔丁基酮（Pinacol 酮）：

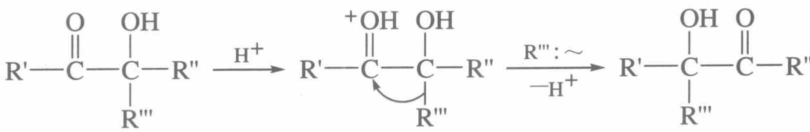


在上述过程中，叔碳正离子（Ⅰ）重排成质子化酮的动力是具有未共享电子对的氧对碳正离子（Ⅱ）有更大的稳定作用，同时碳正子（Ⅱ）亦容易从羟基上脱去质子而生成稳定的最后产物。在反应过程中，凡是能生成类似的碳正离子者，都能发生此类重排。例如，与Pinacol醇结构相似的α,β-卤代醇、氨基醇和环氧化物、α-羟基酮等在相应的条件下的类似重排反应（通常称为半Pinacol重排，这种情况不能像Pinacol醇那样可以选择正离子中心）：

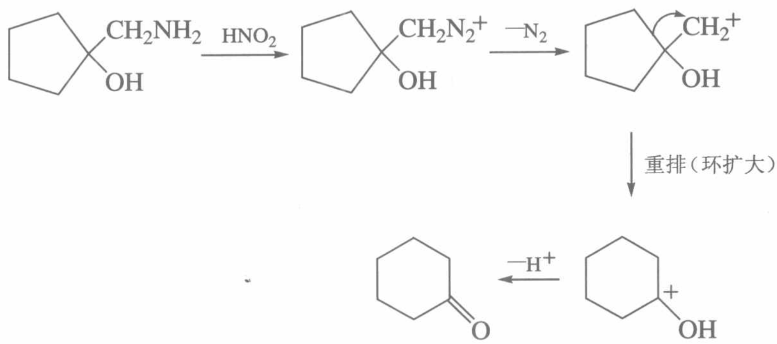


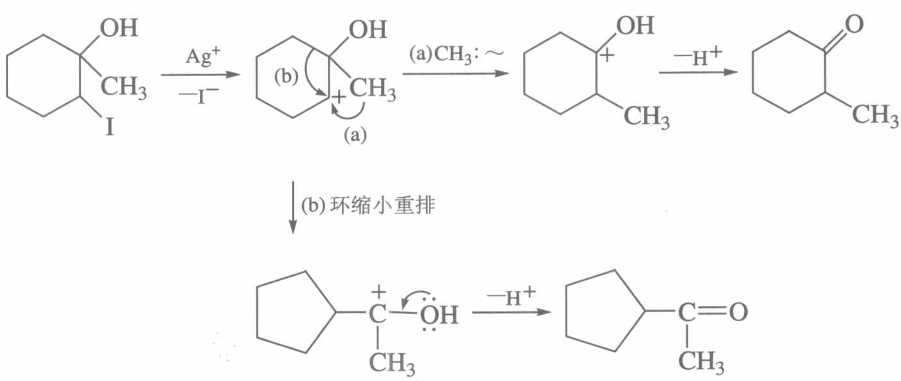






脂环族氨基醇和脂环族卤代醇则发生环扩大或环缩小反应：

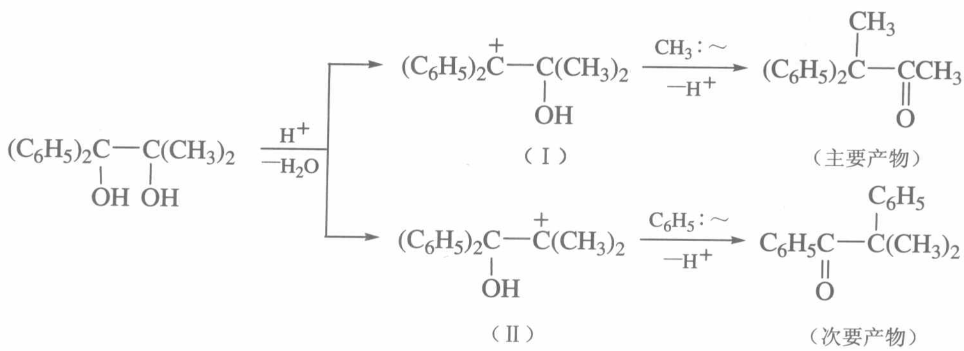




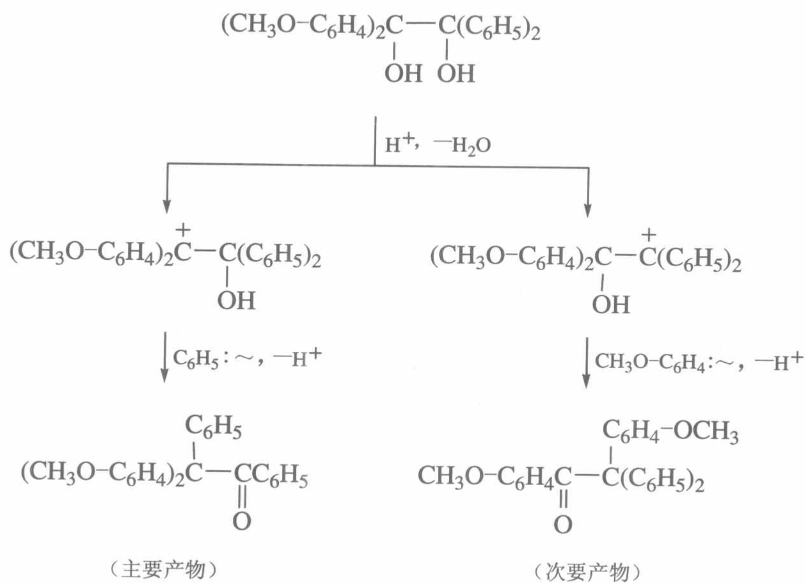
在Pinacol 重排反应中，如果分子中四个R 都相同，则重排产物比较简单；当分子中四个R 不相同时，重排产物将不只一个，而实际得到的产物将取决于：①两个羟基中哪一个优先被质子化；②生成碳正离子后相邻两个碳原子上的基团哪一个发生迁移；③反应的立体化学要求。实验表明，在Pinacl 重排反应过程中，两个羟基中哪一个脱掉后形成比较稳定的碳正离子，则哪一个羟基优先被质子化。使生成的碳正离子趋于稳定的基团次序是：

$$p\text{-}CH_3OC_6H_4\text{—} > C_6H_5\text{—} > \text{烷基} > \text{氢}$$

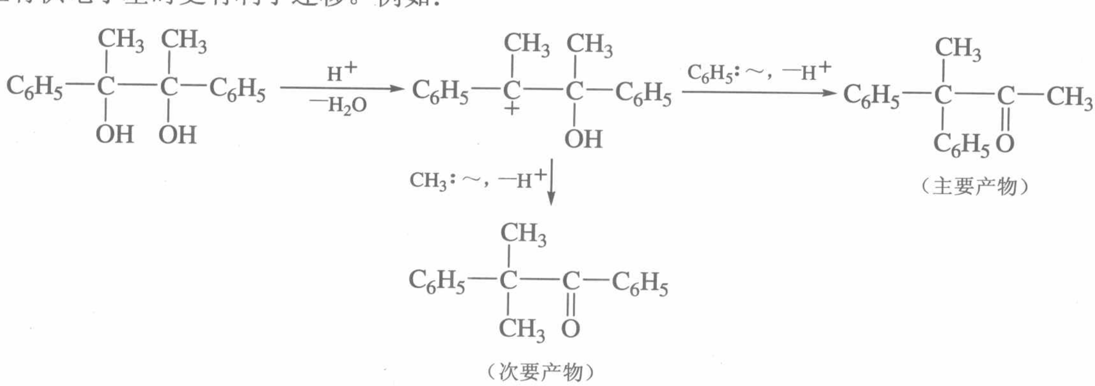
例如：

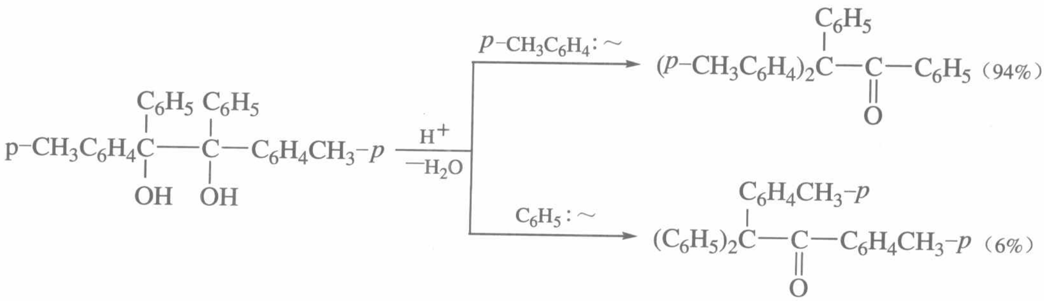


（Ⅰ）比（Ⅱ）稳定



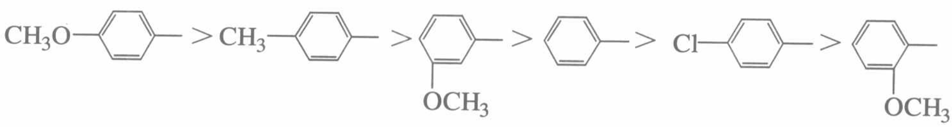
在 β-碳原子上可迁移的基团中，总是亲核性强或对于亲电试剂比较活泼的那个基团优先发生迁移。当可迁移的基团为芳基、烷基或氢时，往往芳基优先烷基优先氢迁移，并且芳基上有供电子基时更有利于迁移。例如：





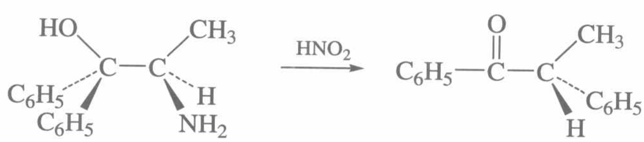
迁移基团相对的活性次序大致为：

$$C_6H_5— > (CH_3)_3C— > (CH_3)_2CH— > CH_3CH_2— > CH_3— > H—$$

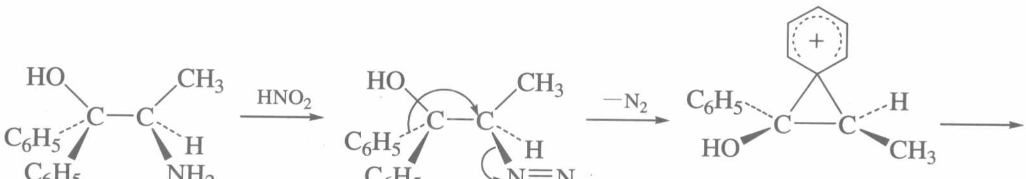


（空间位阻）

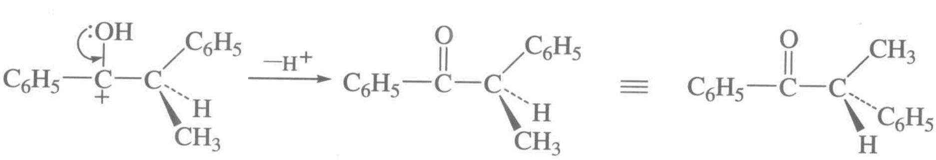
Pinacol 重排反应是分子内的由C →C 的重排。其立体化学特征是，迁移基团在连接离去基团的键完全断裂之前从离去基团的背面连接到迁移末端，因此优先迁移的基团应与反应基质分子中的离去基团处于反式共平面，并且迁移终点（具有手性中心的）的构型往往发生反转。例如，旋光性的氨基醇（−）-1,1-二苯基-2-氨基丙醇用亚硝酸处理时，形成构型反转（指手性碳原子上的—NH_2与—C_6H_5互换后的相对位置）了的旋光性的酮：



（−）-对映体　　　　（+）-对映体



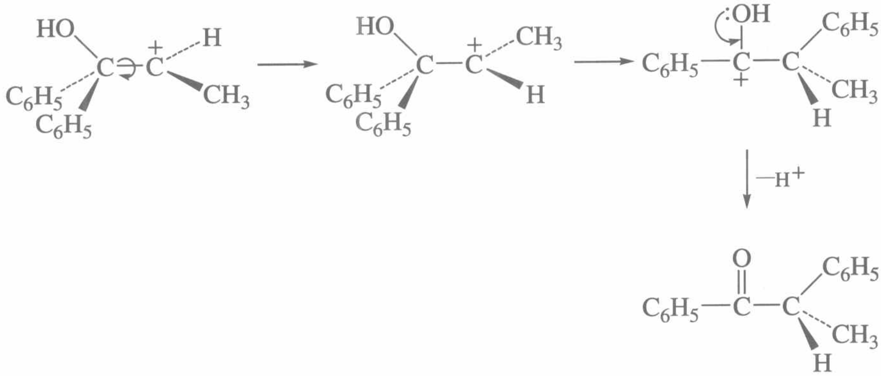
桥式碳正离子



（+）-对映体

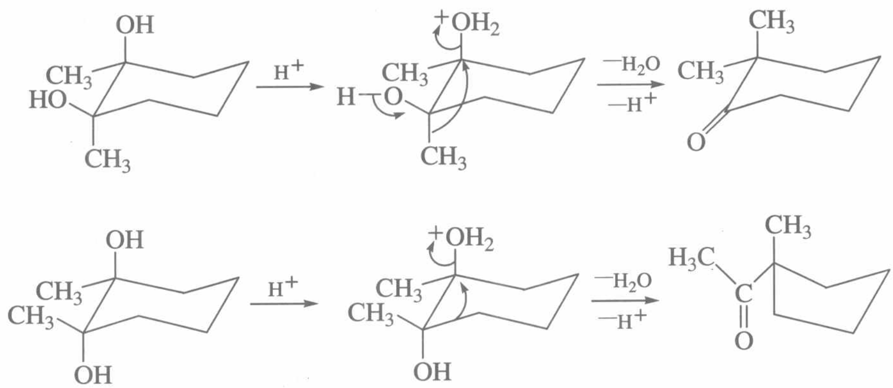
但实际发现，在产物酮中还含有12% 的对映体，这说明在总的重排过程中有一小部分是通过非桥式碳正离子进行的，并且其中发生了C_1— C_2键的旋转，但C_1— C_2键旋转的相对速

率与芳基迁移相比要小得多。

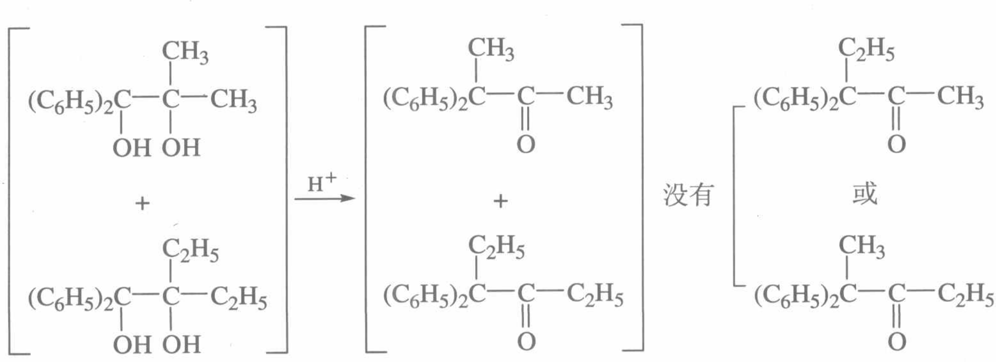


（－）-对映体

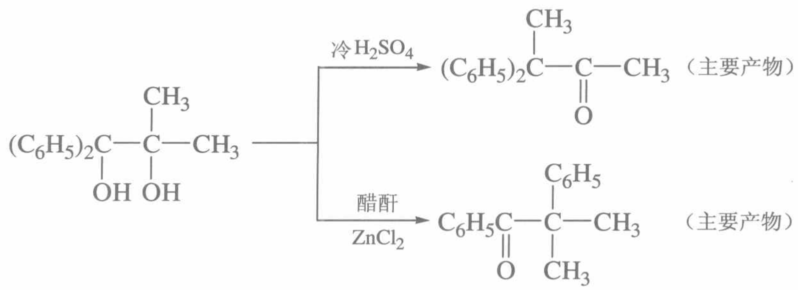
1,2-二甲基-1,2-环己二醇的顺、反异构体与2% 硫酸作用时，顺式异构体发生甲基重排生成2,2-二甲基环己酮，但反式异构体则发生环缩小反应（环上亚甲基重排）形成1-甲基环戊基甲酮。这两个反应表明，Pinacol 重排反应为反式重排：



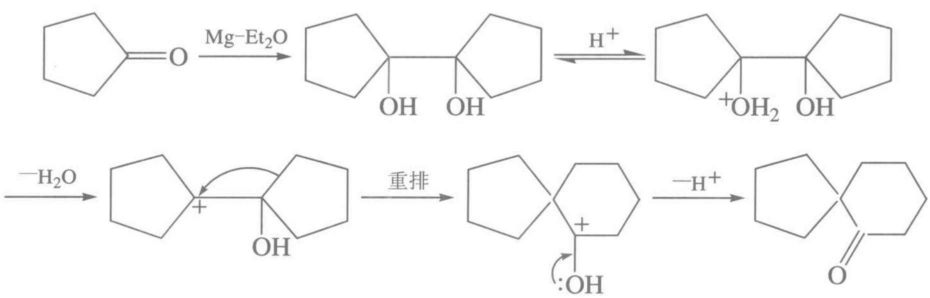
实验还表明,Pinacol 重排为分子内重排,即迁移基团在反应过程中未从其母体脱离下来。这可以用下面两个在结构上非常相似的Pinacol 醇（具有不同的迁移基团但有相似的重排速率）在同一溶液中同时进行重排反应（交叉实验）,但从未观察到交叉重排产物生成来说明：



此外，反应条件不同时，对迁移的趋势也有一定的影响。例如：

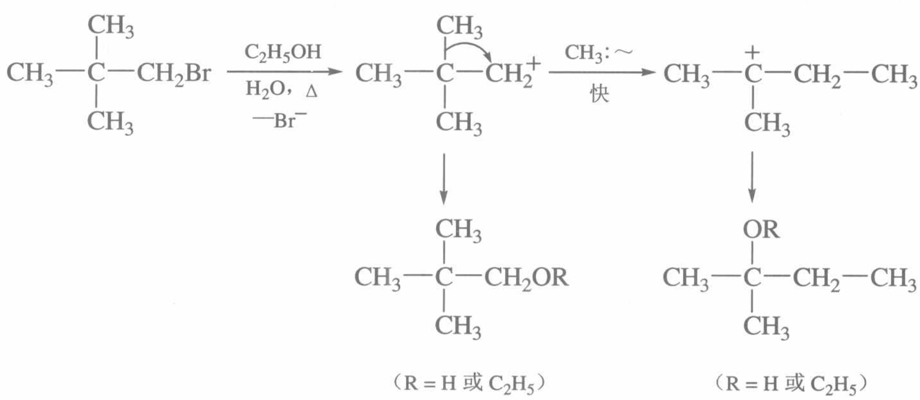


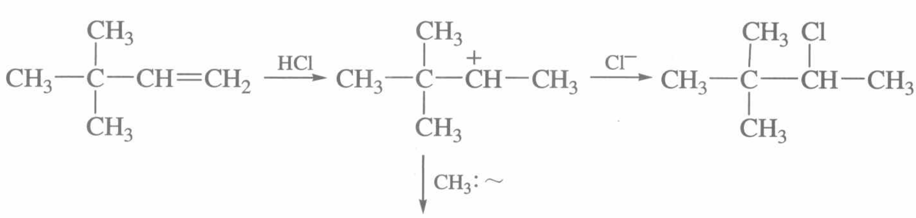
Pinacol 重排反应在有机合成上的一个重要价值是，可以合成一些经由其他方法难以得到的含季碳原子的化合物。例如：

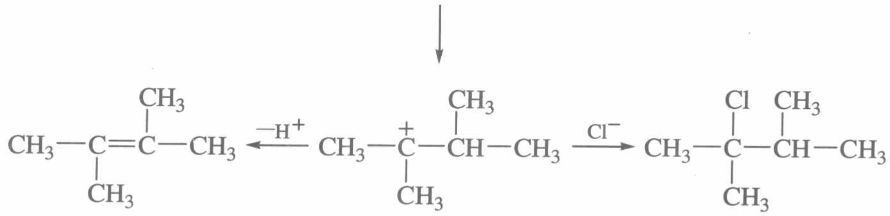


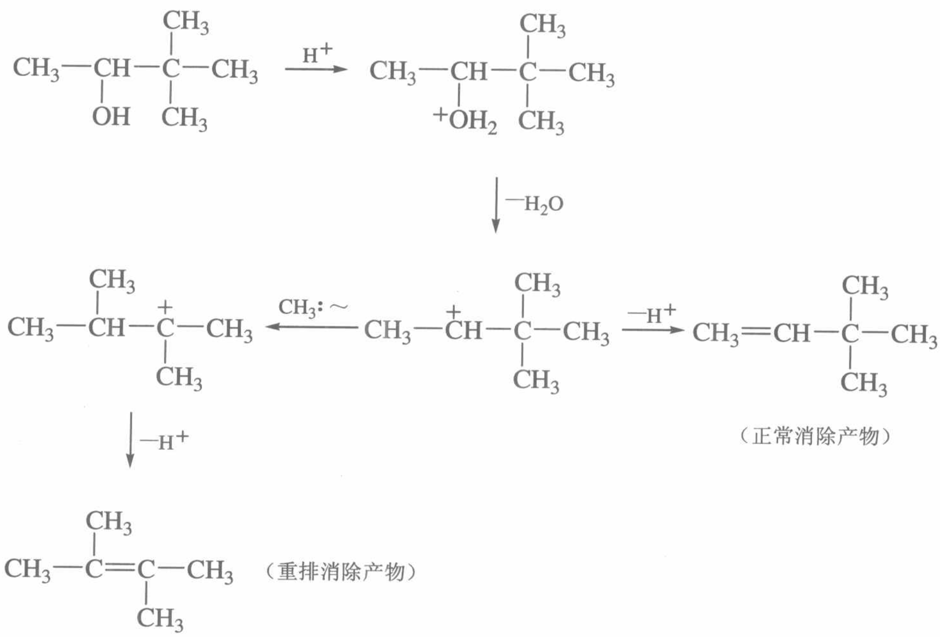
（2）Wagner-Meerwein 重排

凡是通过生成碳正离子中间体进行的取代、消除和加成等反应，常常都伴有碳骨架的重排，这样的重排反应总称为Wagner-Meerwein（瓦格纳尔-梅尔外茵）重排，它与Pinacol 重排反应密切相关。在这类重排反应中，是 β-位上的烃基或氢向碳正离子迁移。例如：

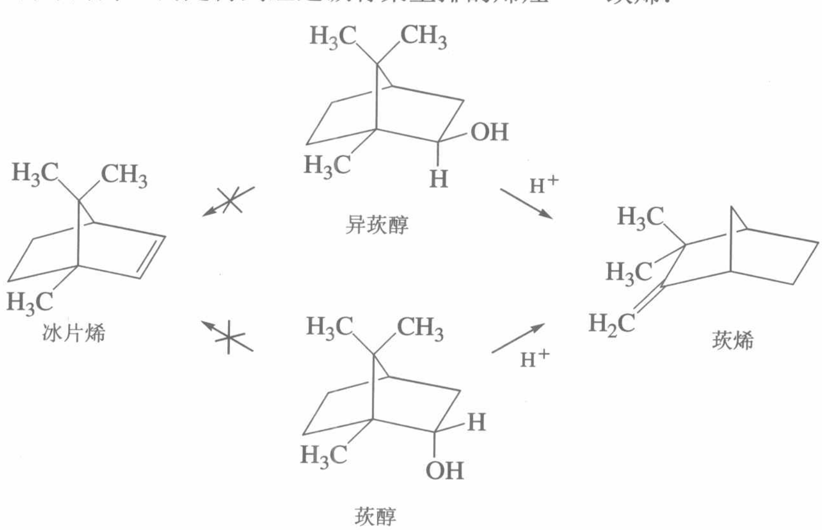




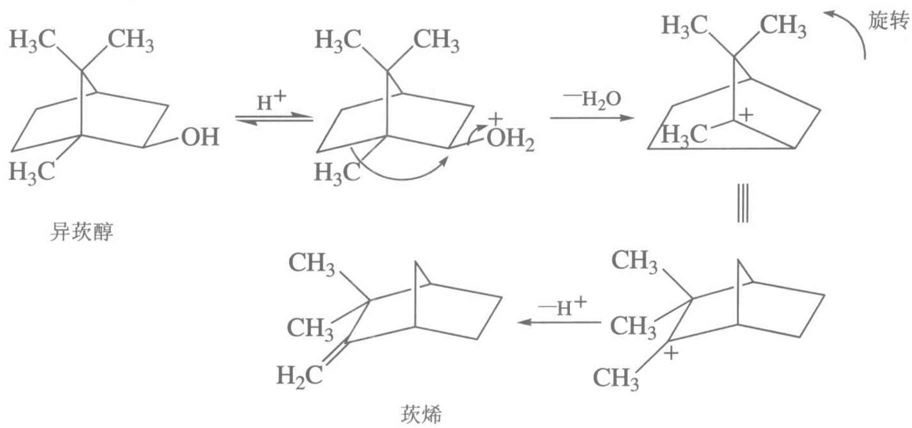




Wagner-Meerwein 重排反应是俄国化学家G.Wagner 于1899 年在研究双环萜莰醇在Lewis 酸作用下脱水时发现的。莰醇有两个异构体，即莰醇和异莰醇，它们在脱水时不能得到直接脱水产物冰片烯，而是得到经过碳骨架重排的烯烃——莰烯：

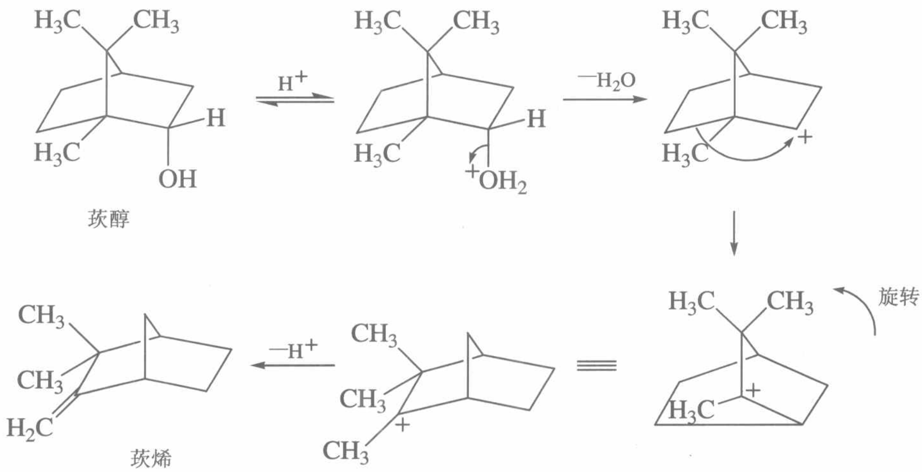


异莰醇的消除-重排反应的历程如下式所示：



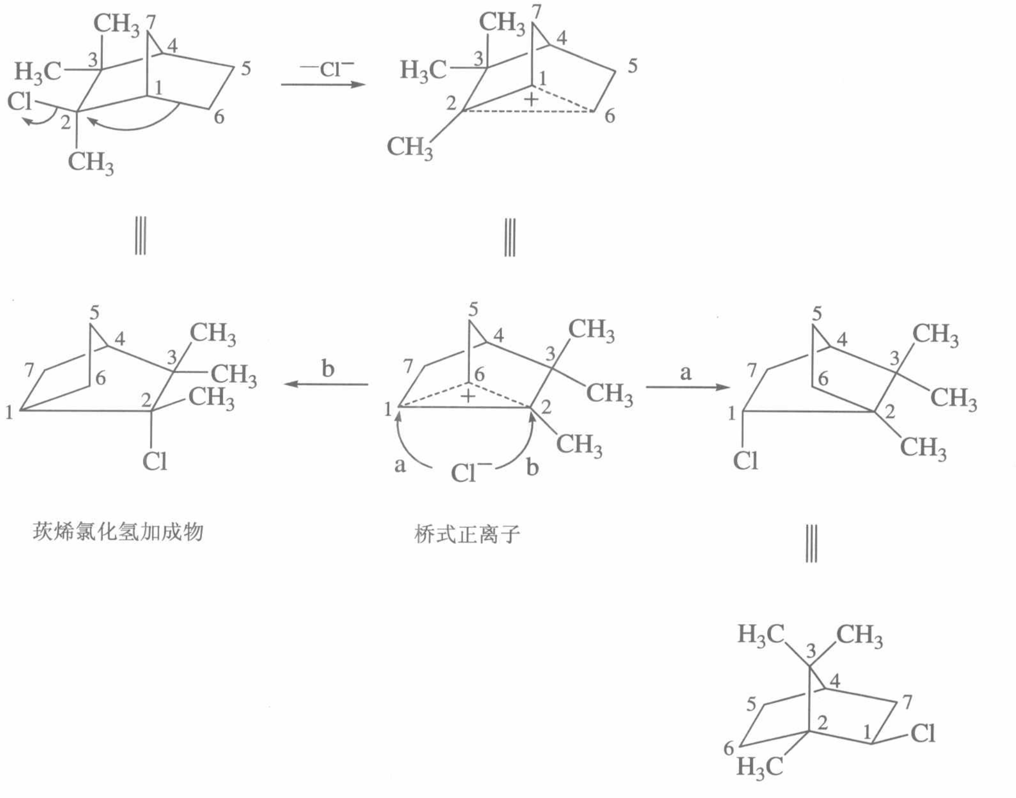
在上述反应中，首先是异莰醇被质子化以造成一个好的离去基团（H_2O），然后通过环的迁移并同时置换出水分子而发生重排，此时所形成的叔碳正离子中间体失去一个质子形成莰烯。

实验表明，异莰醇比莰醇容易脱水。这是因为在质子化了的异莰醇中，迁移的亚甲基桥和离去基团被迫处于彼此成反式位置，这一反式立体化学对于亚甲基从背后进攻（邻基参与）帮助推出离去基团（类似S_N2 型反应），并在一步中就生成了稳定的碳正离子。而在质子化了的莰醇中，相邻的亚甲基和离去基团互为顺式，其几何形状不允许这样的背后进攻（难于参与反应），因此它类似S_N1 型反应：缓慢地生成较不稳定的仲碳正离子中间体，随后迅速转化成叔碳正离子：



由于在决定速率的步骤中不包括亚甲基参与下的一个仲碳正离子的形成，因此总的反应速率比异莰醇慢。这一仲碳正离子随后重排成较稳定的叔碳正离子，给反应提供了动力。

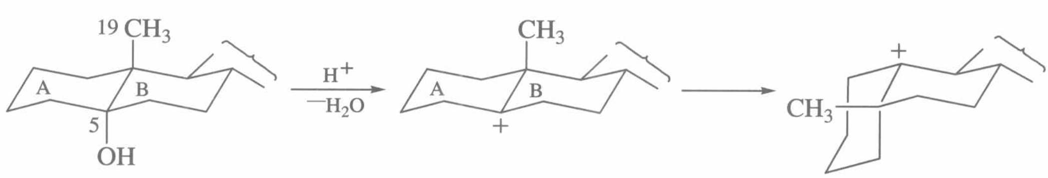
莰烯氯化氢加成物通过溶剂解转变成异冰片基氯的反应是典型的Wagner-Meerwein 重排反应，其中包含着碳正离子的生成和碳骨架的重排：



莰烯氯化氢加成物　　桥式正离子　　异冰片基氯

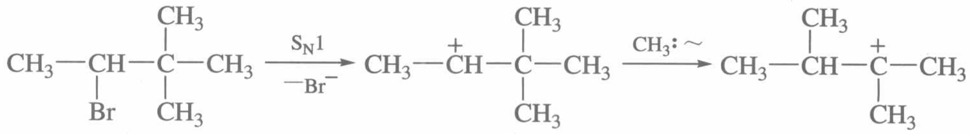
1922 年，德国化学家H.Meerwein 为了解释上述反应首先提出了碳正离子重排的理论，并将此项研究推广到可以进行这种重排的各种有机分子，因此Meerwein 被誉为“现代碳正离子化学之父”。

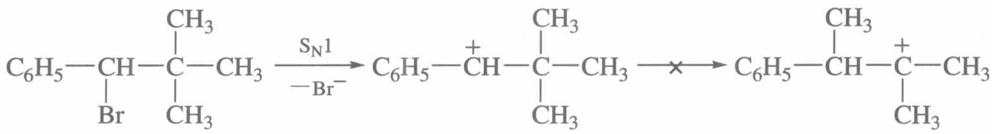
在甾族化合物系列中也可以发生同类的重排：



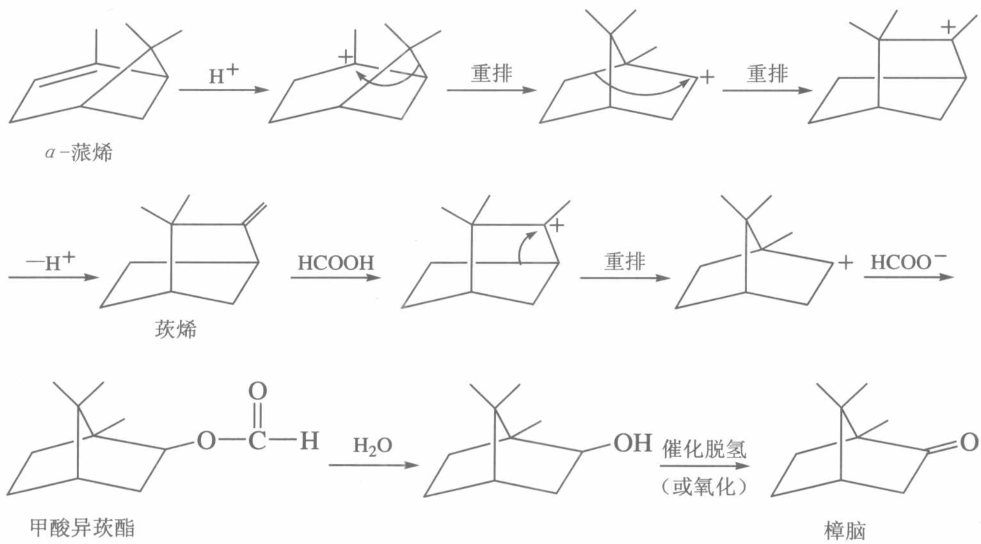
C_{19}甲基迁移到C_5-B 侧使A-B 由反式并环变为顺式，这个过程叫做 Westphalen 重排。

Wagner-Meerwein 重排反应属于分子内的由C →C 的1,2-迁移，是典型的亲核重排反应（碳正离子重排），其重排的趋势是形成最稳定的碳正离子（按S_N1 历程进行）：

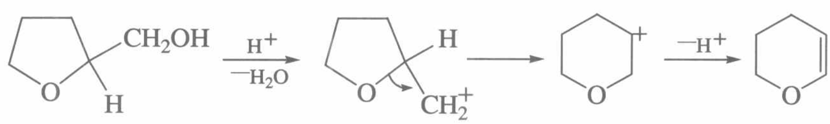




目前，工业上由 α-蒎烯（从松节油蒸馏得到）合成樟脑的过程，就是应用了三次 Wagner-Meerwein 重排：



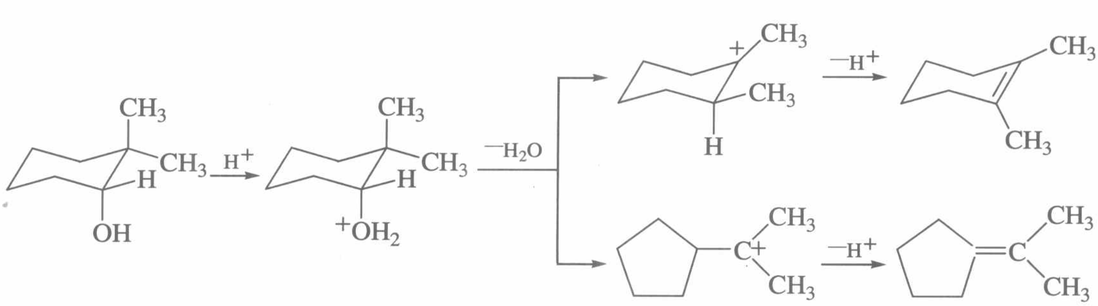
α-四氢呋喃甲醇脱水生成二氢吡喃，也是按 Wagner-Meerwein 重排进行的：



Wagner-Meerwein 重排反应有时也称为反Pinacol 重排，因为重排时其碳骨架的改变正好与 Pinacol 重排相反，可视为 Pinacol 重排反应的逆反应：

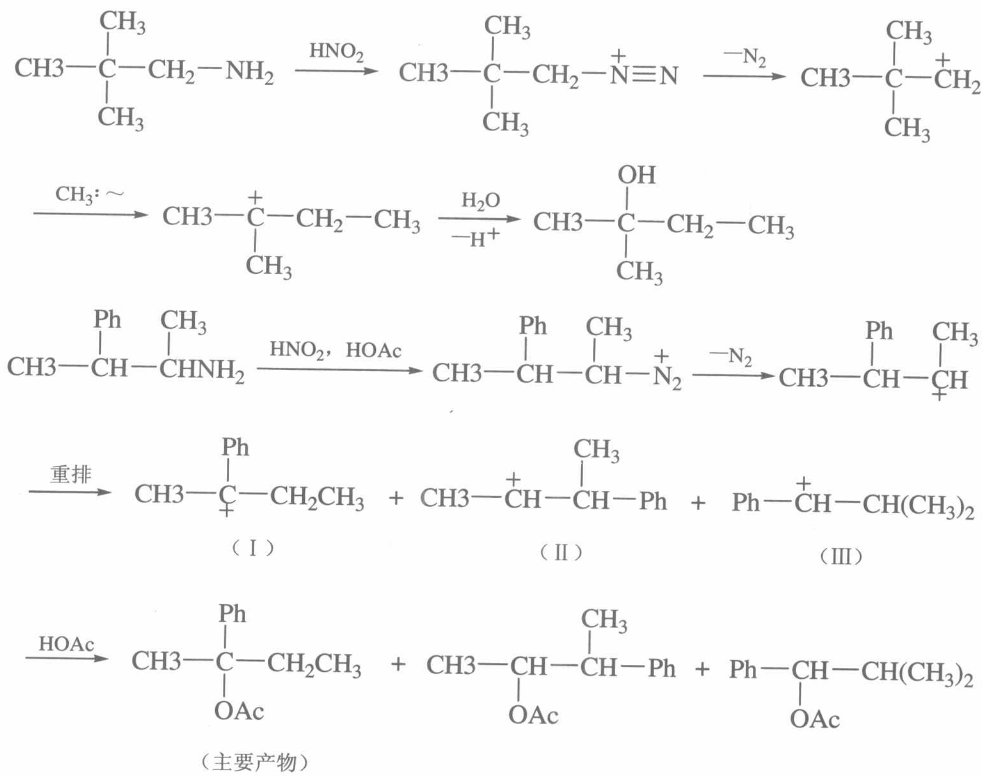


例如，Meerwein 于 1965 年之前报告的例子：



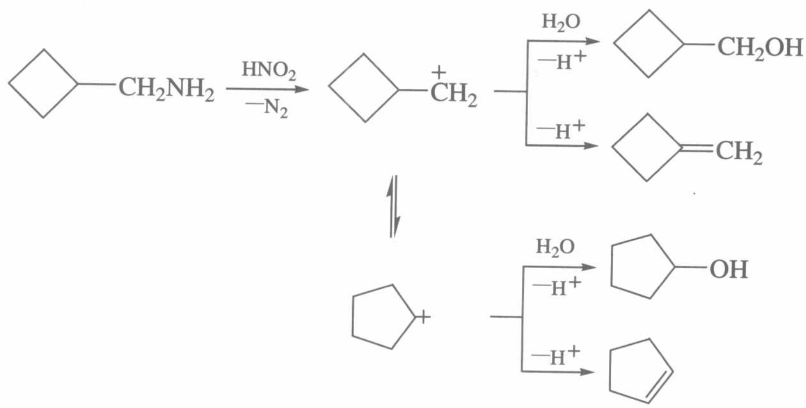
（3）Demyannov 重排

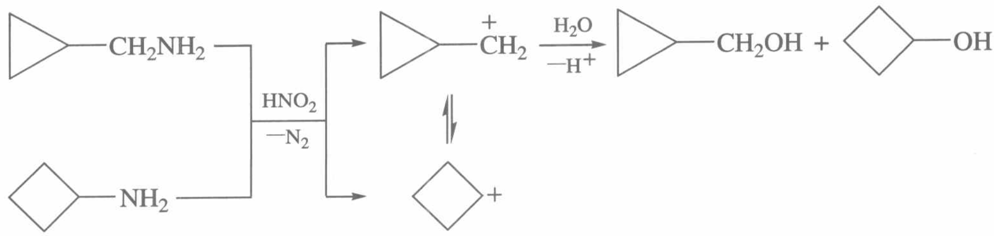
Demyannov（捷姆扬诺夫）重排，是指脂肪族伯胺或脂环族伯胺通过重氮化作用形成碳正离子进行的重排反应。该重排反应也是碳正离子的重排，亦可看做是Wagner-Meerwein 重排的一种。

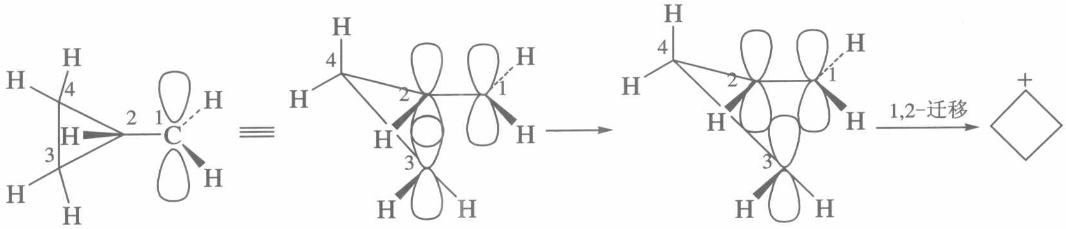


由于上述重排反应多倾向于生成更为稳定的碳正离子中间体，所以$^{-}$OAc 与（I）的结合为优势产物。

脂环族伯胺在HNO_2作用下发生的重排反应常常发生环扩大或环缩小，在合成上常用于制备三元环至八元环的脂环化合物。例如：





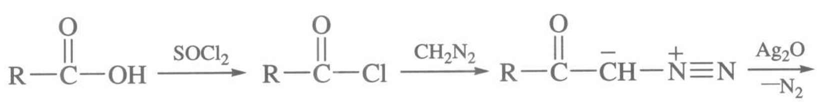


上述反应结果表明，它们的反应过程必然经过共同的中间体。

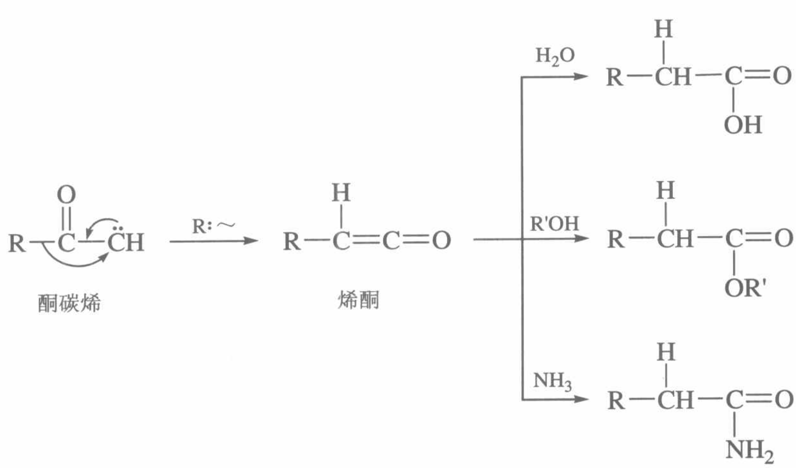
5.1.2 涉及碳烯中间体的 Wolff 重排

α-重氮酮在氧化银、光或热的作用下，失去氮而重排成为烯酮类化合物的反应称为 Wolff（武尔夫）重排反应。

Wolff 重排反应是通过碳烯（卡宾）中间体进行的。首先是 α-重氮酮被 Ag_2O 催化失去 N_2 形成缺电子的酮碳烯，然后该碳烯通过 R 的迁移生成烯酮。烯酮是具有很高反应活性的化合物，生成后能很快地与系统中的亲核体作用，例如在水中与水加成产生羧酸，加醇产生酯，加氨（胺）则产生酰胺：

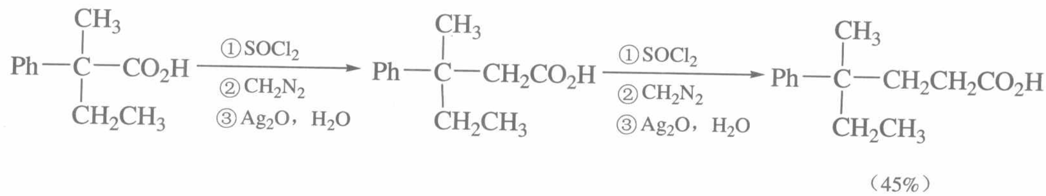


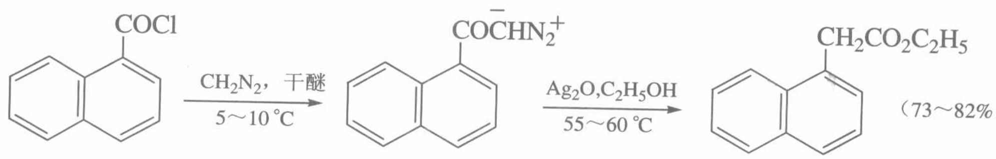
α-重氮酮

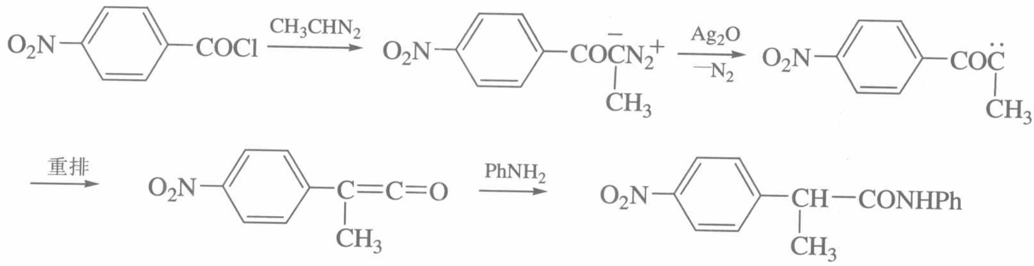


Wolff 重排反应是由缺电子的酮碳烯引起的。该反应在有机合成上可将一个羧酸转化成

增加一个碳原子的羧酸或其衍生物，而且迁移的R 的构型保持不变（参阅Hofmann 重排反应）。







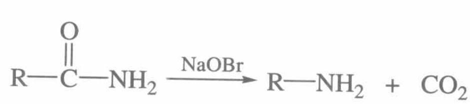
Wolff 重排反应必须在过量的重氮甲烷中进行，否则生成的HCl 将与重氮酮进一步反应生成 α-氯代酮：

$$RCOCHN_2 + HCl \longrightarrow RCOCH_2Cl + N_2$$

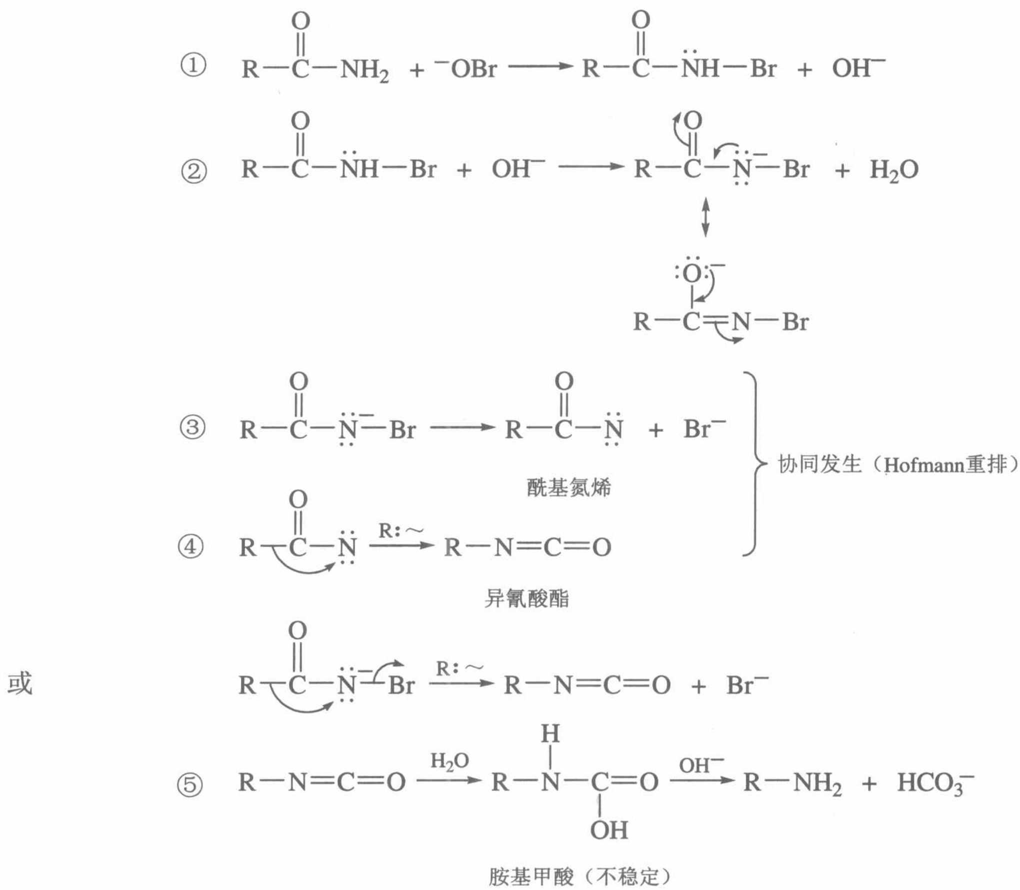
5.1.3 涉及缺电子氮的重排

（1）Hofmann 重排（Curtius 重排，Schmidt 重排，Lossen 重排）

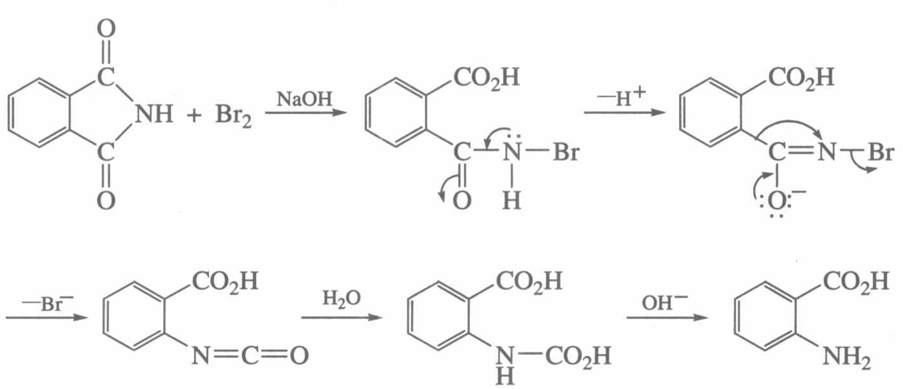
未取代的酰胺被碱性次溴酸盐降解为少一个碳原子的伯胺的反应称为Hofmann 重排反应。



Hofmann 重排反应是按下面的历程进行的：首先是碱催化的酰胺卤代，生成N-溴代酰胺，然后是碱夺取N-溴代酰胺中的质子，再脱去溴离子，生成在结构上与碳烯类似的酰基氮烯。酰基氮烯的氮原子上有六个电子，是缺电子的，因此很不稳定，容易发生重排，即烷基带着成键电子对作为亲核试剂进攻缺电子的氮原子，同时把作为离去基团的溴离子推出（协同反应，类似S_N2 反应，提供了邻基帮助），生成异氰酸酯，后者在碱溶液中极易水解（水与羰基加成）、脱羧，生成伯胺和二氧化碳。



异氰酸酯是Wolff 重排反应中烯酮的类似物。如果在醇溶液中进行酰胺的Hofmann 降解，则生成氨基甲酸酯。工业上重要的染料中间体邻氨基苯甲酸就是邻苯二甲酰亚胺经Hofmann 反应制得的。

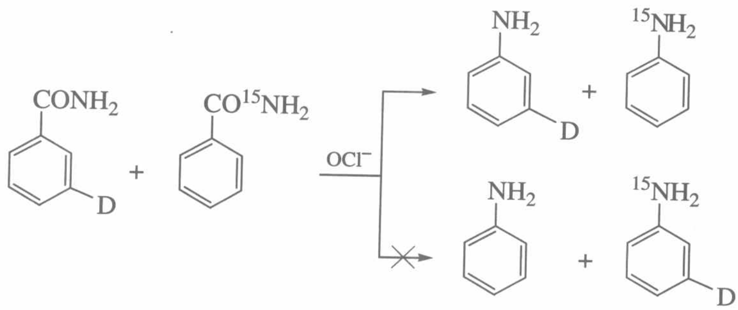


Hofmann 重排反应和碳正离子重排反应一样，也包含一个1,2-迁移。在碳正离子重排中，一个迁移基团带着它的一对成键电子（是个亲核试剂）迁移到缺电子的碳上（相当于亲核取代反应）；而在Hofmann 重排中，是迁移基团带着它的一对成键电子迁移到缺电子的氮

上，步骤③和④相当于一个S_N1历程，协同反应③和④则相当于一个S_N2历程。从反应的总速率对亲核试剂的本性的依赖性来说，和类似S_N2型的历程是一致的，而和类似S_N1型的历程是相矛盾的。

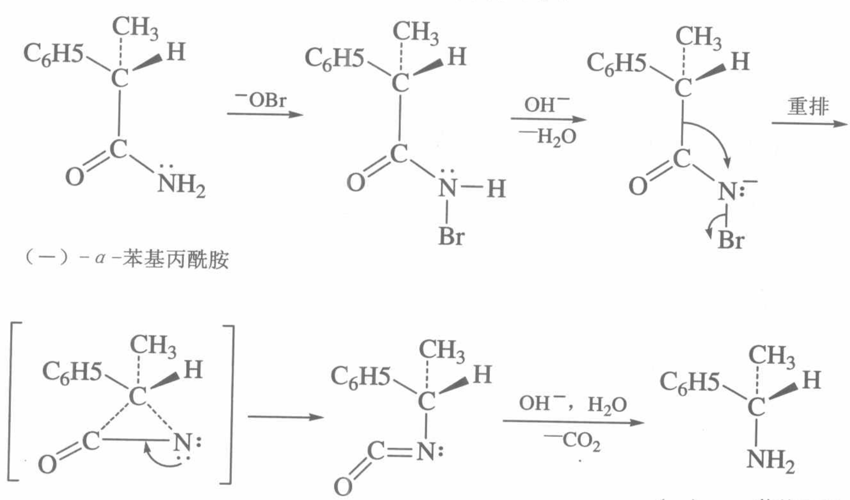
有实验证明，Hofmann 重排各步反应的中间体都可分离得到，而且这些中间体已被证明能够生成 Hofmann 降解产物。

T.J.Prosser 和 E.L.Eliel 通过间-氘代苯甲酰胺和^{15}N-苯甲酰胺双标记实验结果证明，Hofmann 重排反应是分子内重排：



（没有交叉产物生成）

当使用手性的α-苯基丙酰胺进行Hofmann 重排反应时，发现重排产物α-苯基乙胺具有同样的旋光性，说明迁移基团的手性中心的构型保持不变。



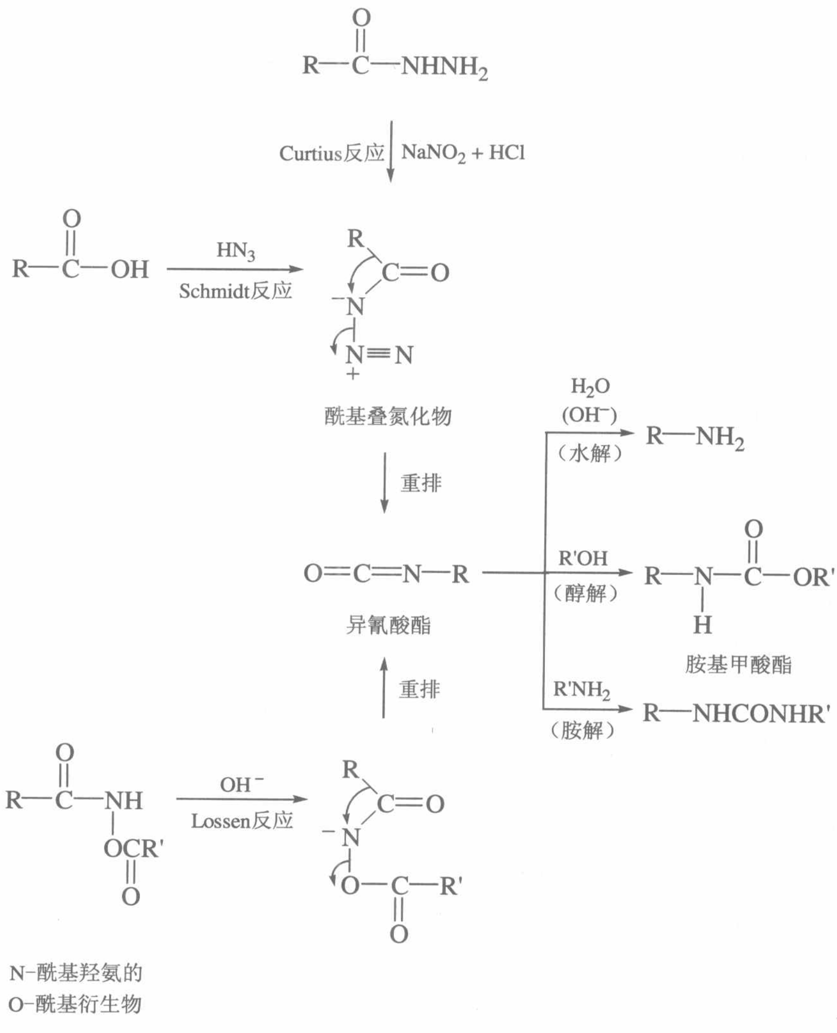
（—）-α-苯基丙酰胺

（—）-α-苯基乙胺

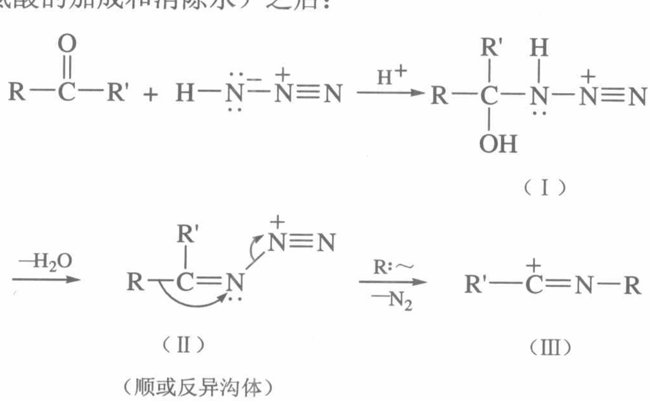
上述反应结果表明，R 的迁移与离去基团的脱离可能是协同进行的，否则势必会有相当一部分的构型发生改变（由C—C 键旋转引起）而生成部分外消旋体。有许多证据指出，所有 1,2-迁移的立体化学特征都是迁移基团中的构型保持不变。

还有一些与Hofmann 反应相关的重排反应，例如Curtius（库尔修斯）重排、Schmidt（施米特）重排及Lossen（洛森）重排等，它们都涉及由C→N 的分子内1,2-迁移，并且通

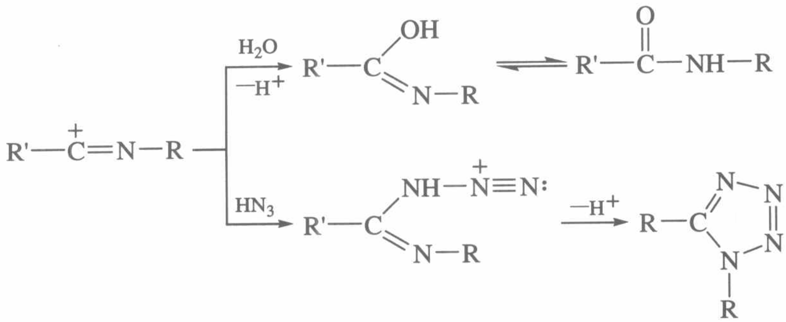
过类似于$RCON^{-}Br$ 的中间体重排而生成异氰酸酯。



羰基化合物和叠氮酸在强酸存在下的反应也叫Schmidt 重排反应。该重排反应发生在正常的羰基反应（叠氮酸的加成和消除水）之后：



生成的碳正离子或者与作为溶剂的水反应生成酰胺，或者与过量的HN_3反应生成四氮杂茂：

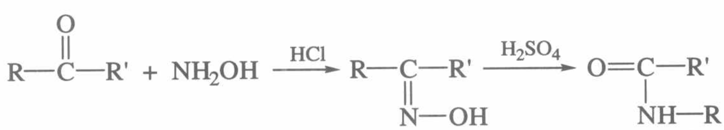


在反应中生成的中间体（Ⅰ）脱水通常得到（Ⅱ）的顺、反异构体，其中体积较大的基团（R）和重氮基处于反式位置。因此，在不对称酮的Schmidt 反应中，对于取代基迁移的倾向有如下次序：

$$t\text{-}C_4H_9 > C_6H_5 \approx i\text{-}C_3H_7 > C_2H_5 > CH_3$$

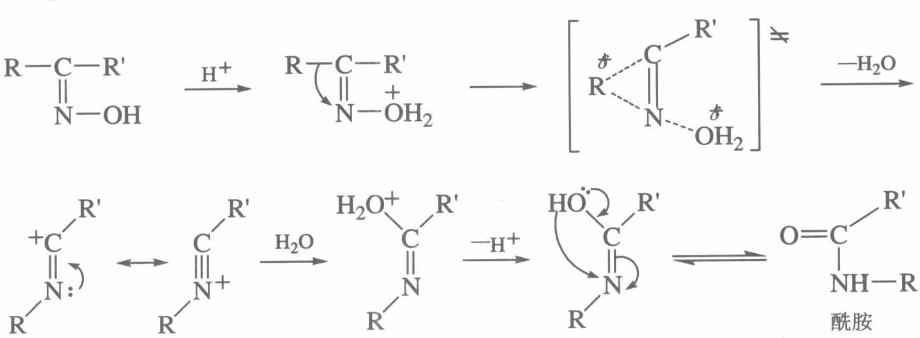
（2）Beckmann 重排

酮肟在酸性催化剂如硫酸、五氯化磷等作用下重排成取代酰胺的反应，称为Beckmann（贝克曼）重排反应。



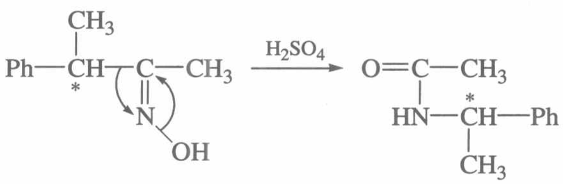
N–取代酰胺

Beckmann 重排反应是最著名的由C →N 的重排，其重排特点不在于迁移基团的性质，例如相对的供电子能力（如前面讨论过的重排），而是决定于它们的立体化学排列，即在不对称酮肟的重排过程中只有与羟基处于反位的基团才能迁移到氮上（反式重排），并且迁移基团从离去基（H_2O）的背面经桥式中间体通过协同反应实现重排的。其反应历程可表示如下：



实验证明，在Beckmann 重排反应中迁移基团具有手性时，其构型在重排过程中保持不变。这说明Beckmann 重排是分子内的由C →N 的重排反应，即迁移基团并未完全脱离整个分子（否则将有外消旋化合物生成）。例如，（+）–α–苯基乙基甲基酮肟用H_2SO_4处 理 时，

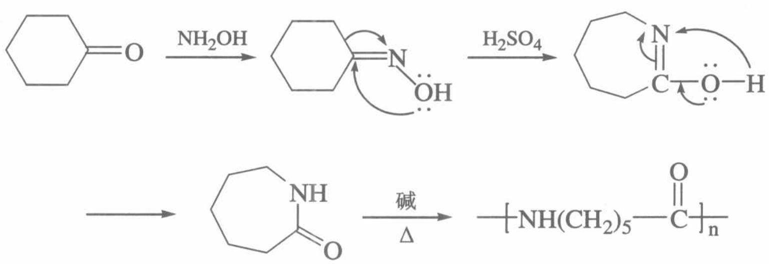
得到旋光纯度达99.6% 的$N-\alpha$-苯基乙基乙酰胺：



（% e.e. 99.6）

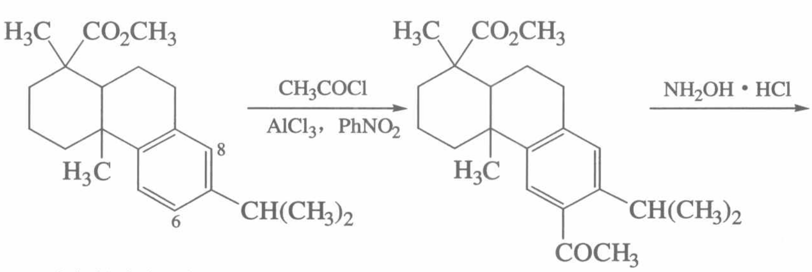
Beckmann 重排反应应用很广泛，R 和 R' 可以是烷基、芳基或氢原子，但氢原子很少发生迁移，因此该反应不能用于制备没有取代的$RCONH_2$型化合物。

Beckmann 重排反应的一个最重要的应用是从环己酮合成尼龙-6（用于纺织的重要成纤聚合物）的单体——环状的己内酰胺。

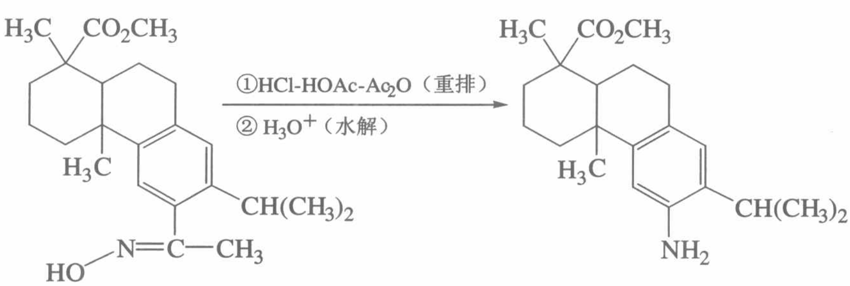


己内酰胺　　　　尼龙-6

更有价值的是可以利用 Beckmann 重排反应制取难以用一般方法得到的芳胺。例如：



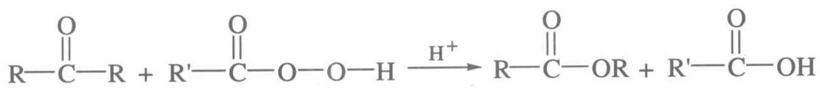
（去氢松香酸甲酯）



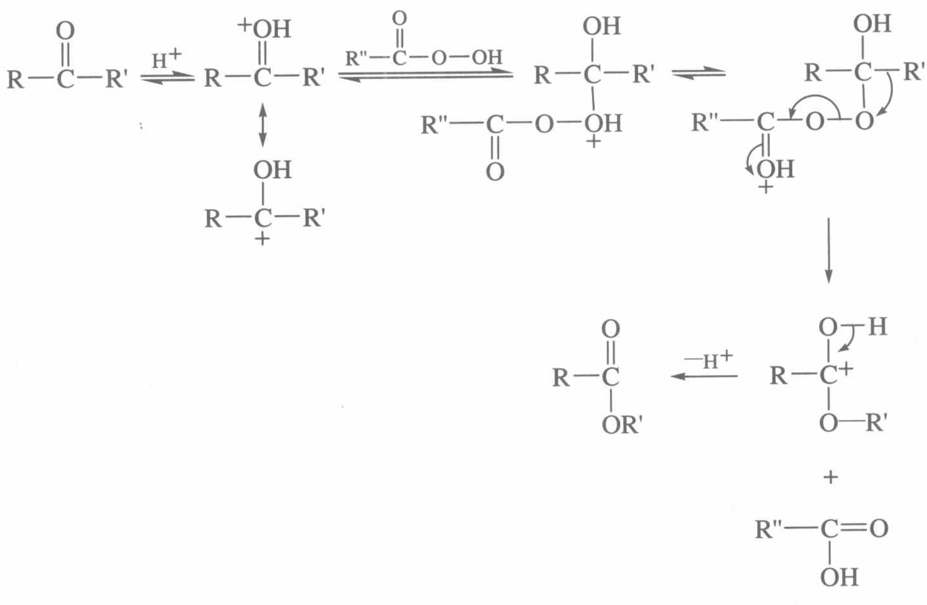
5.1.4 涉及缺电子氧的重排

（1）Baeyer-Villiger 重排

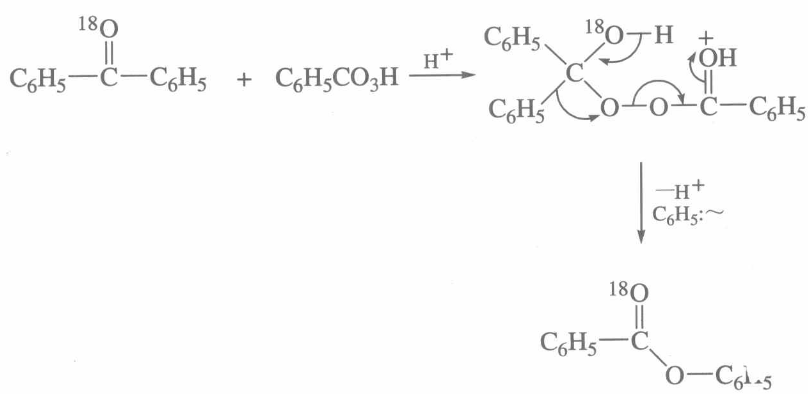
酮在过氧酸如过氧硫酸（H_2SO_5）、过氧苯甲酸（$C_6H_5CO_3H$）、三氟过氧乙酸（CF_3CO_3H）或过氧乙酸（CH_3CO_3H）等的作用下转变成酯的反应，称为Baeyer-Villiger（拜耳-维利格）重排，也叫 Baeyer-Villiger 氧化反应。



Baeyer-Villiger 重排反应也包含着正离子的形成，但是迁移终点是氧原子（C →O）而不是碳或氮原子。其反应历程首先是过氧酸对质子化了的羰基亲核加成，然后是R' 向缺电子的氧迁移，同时分解出羧酸：

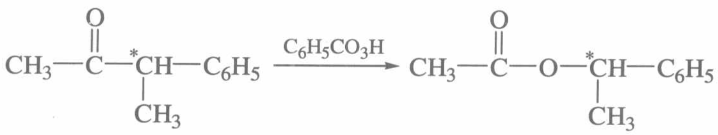


通过同位素^{18}O 的实验证明，酮羰基中的氧原子和酯羰基中的氧原子是同一个，从而为上述反应历程提供了有力的证据。



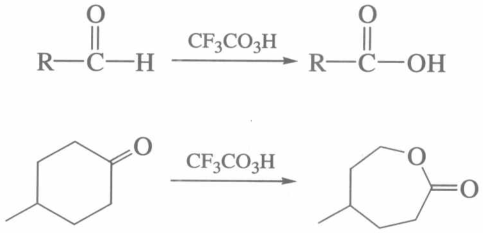
还有实验证明，在Baeyer-Villiger 重排反应中，当离去基团 R" 上有吸电子基或迁移基团 R' 上具有供电子基时，反应加速，这说明 R"CO_2^- 的离去和R′ 的迁移是协同发生的。

当具有旋光性的 α-苯基乙基甲基酮进行Baeyer-Villiger 重排反应时，能够分离出旋光性的 α-苯基乙基醋酸酯：



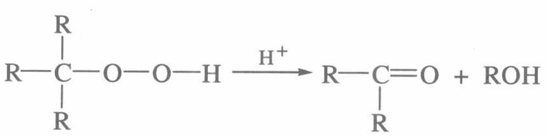
这说明迁移基团重排后，其原有构型保持不变。此外，在不对称酮重排中，实际迁移的基团一般是具有较强的亲核性即能稳定正电荷的基团（可参阅 Pinacol 重排）。

在过氧酸作用下，醛可发生氢的迁移转变为酸，环酮则转变为内脂：



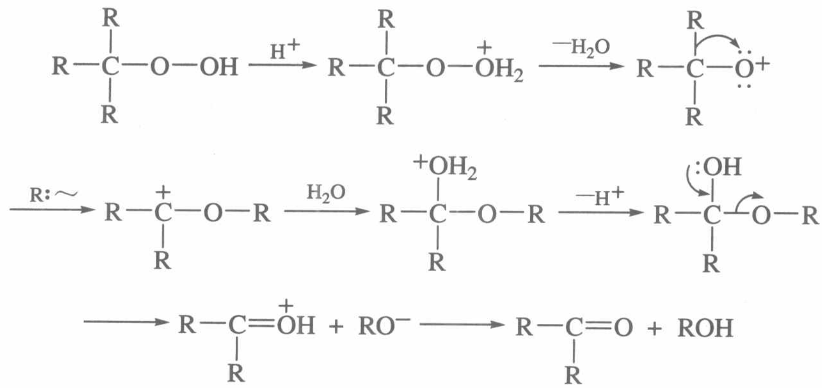
（2）烃基氢过氧化物重排

烃类化合物用空气或H_2O_2氧化生成烃基氢过氧化物。烃基氢过氧化物在Lewis 酸作用下，发生O —O 键断裂，同时烃基从碳原子迁移到氧原子上，这种重排反应称为烃基氢过氧化物重排。

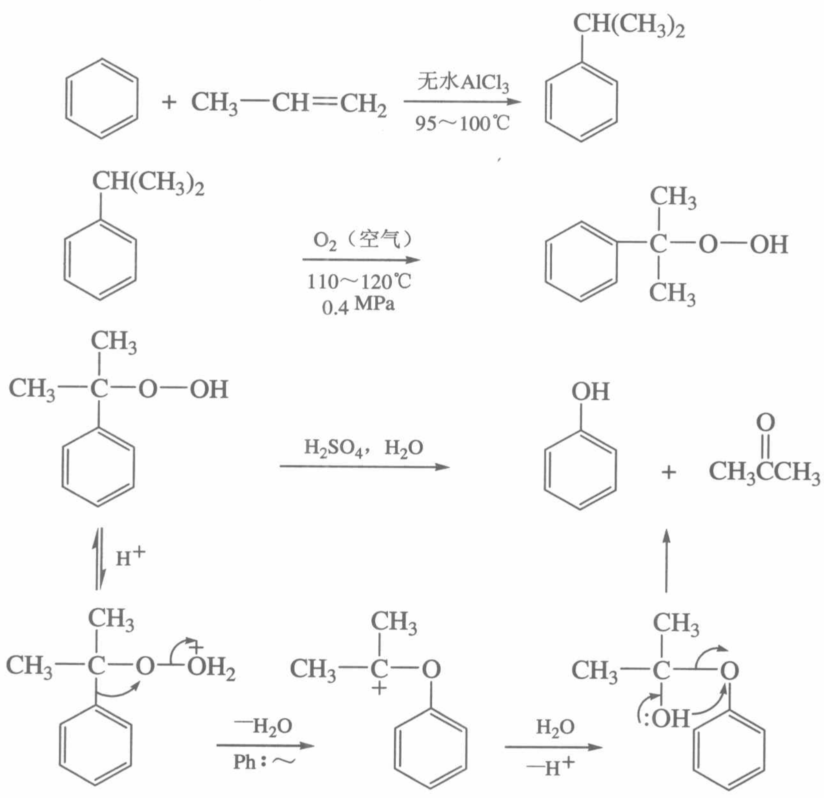


R = 烷基或芳基

烃基氢过氧化物重排与Baeyer-Villiger 重排类似，也是分子内由C →O 的重排反应，其重排历程，首先是酸使烃基氢过氧化物质子化，随后失去一分子水形成一个缺电子的氧（只有六个电子）中间体，然后是迁移基团（苯基的活性大于烷基的活性）带着一对成键电子从碳到缺电子氧的1,2-迁移产生碳正离子，再与水加成形成半缩醛，后者在反应条件下分解成醇（酚）和酮。



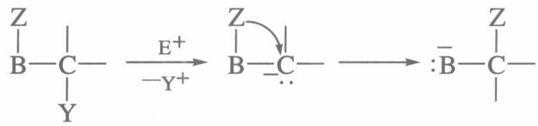
目前，生产苯酚最主要和最好的方法是异丙苯氧化法，其反应历程就是典型的烃基氢过氧化物的重排反应：



5.2 亲电重排反应

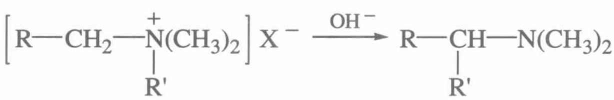
基质分子在亲核试剂（碱）的作用下，迁移基团Z（具有亲电性）不带着它的成键电子

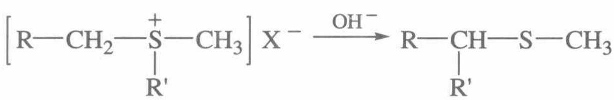
对（把电子对留给与之相连的原子）而移位到相邻的碳负离子上（即作为重排终点）的反应称为亲电重排反应。该类重排是包含产生负离子中间体的重排。亲电重排反应要比前面所讨论的亲核重排反应少见得多，但其基本原理都是1,2-迁移。在亲电重排反应中，首先形成一个富电子反应中心（通常为碳负离子），然后再重排成更稳定的富电子反应中心，后者与反应体系里的正性部分结合而得到重排产物。



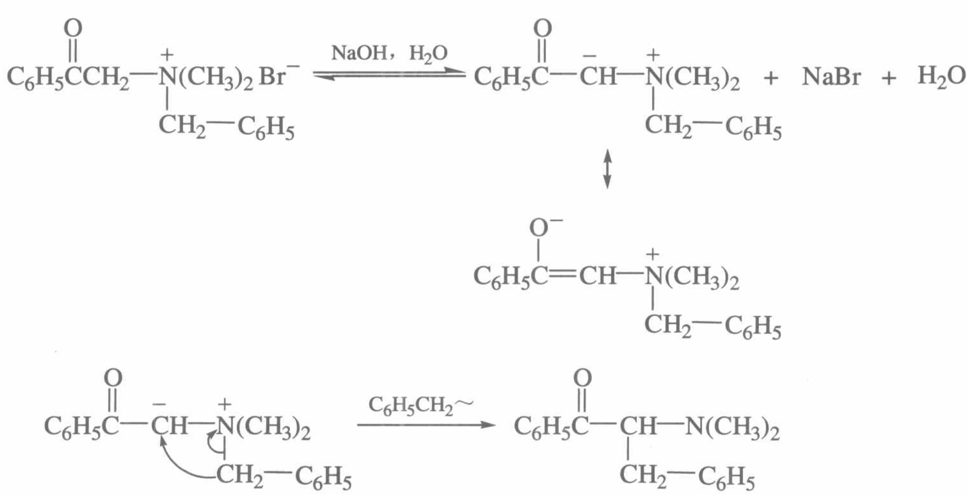
5.2.1 Stevens 重排

季铵盐（或锍盐）在强碱如氢氧化钾、氢氧化钠、醇钠、氨基化钠等作用下，烃基由氮原子（或硫原子）迁移到邻近的碳负离子上生成叔胺（或硫醚）的反应，称为Stevens（史蒂文斯）重排反应。



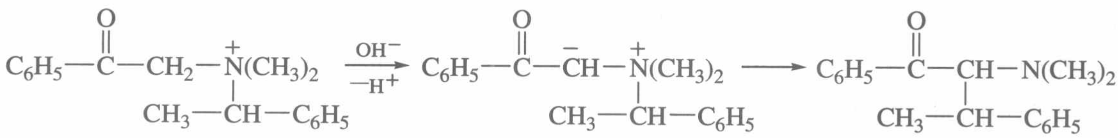


上式中R = 甲氧基、苯甲酰基、苯基、乙烯基等吸电子基团（使亚甲基上的氢容易被碱移去的基团），R'= 苄基、α-苯乙基、二苯甲基、9-芴基、取代苯甲基等。Stevens 重排反应原先所提出的历程，可用苄基二甲基苯酰甲基溴化铵同氢氧化钠水溶液反应（Stevens 于1928 年发现）说明如下：



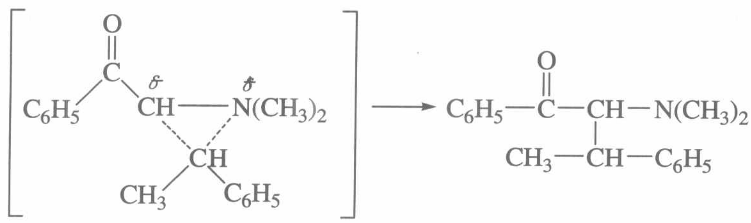
上述反应的第一步是OH^-强行拉出酸性氢，形成共振稳定的碳负离子；第二步是苄基以正离子的形式（未带成键电子对）由氮向碳负离子1,2-迁移，生成叔胺。

当迁移基团具有手性碳原子（即具旋光性的季铵盐）时，其重排结果手性碳原子的构型保持不变，即没有发生构型转化，也没有发生消旋化。例如：



非对映体（旋光性的）

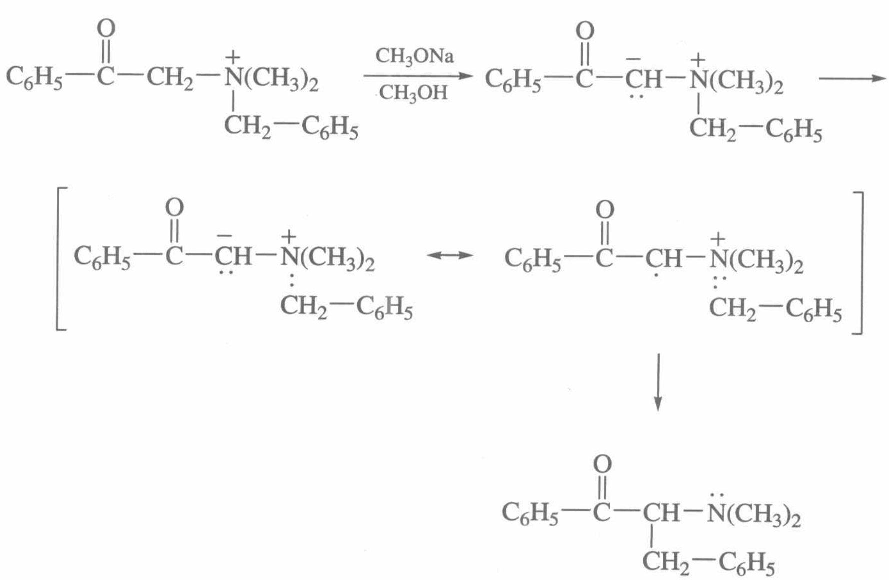
这说明 Stevens 重排反应是分子内的由 N → C 的亲电重排，而且 N—C 键的断裂和 C—C 键的形成是协同进行的，即在新的 C—C 键形成之前，连在氮原子上的迁移基团还没有完全离开：



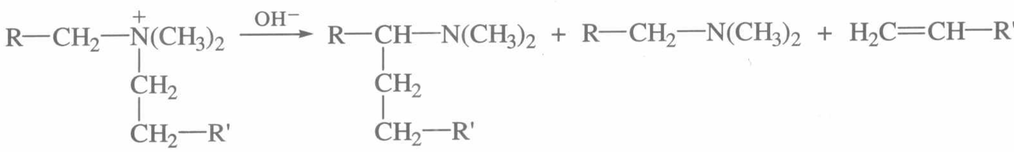
在两种不同的季铵盐的混合物重排时，没有发现交叉重排产物产生，也说明Stevens 重排是分子内的由 N → C 的亲电重排。

在R' 为苄基的季铵盐中，若芳环上有吸电子基（使 α-H 更活泼），则有利于反应的进行。

近期有证据（核磁共振谱）表明，Stevens 重排大概是涉及碳负离子的均裂（产生离子游离基）来实现的，即重排是通过游离基历程进行的。由于产生游离基后很快发生重排，故迁移基团构型保持不变。



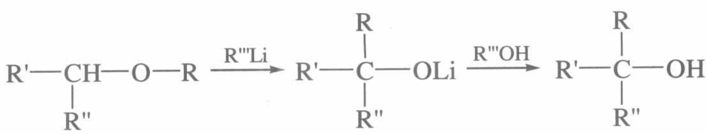
前面讨论过的Hofmann 消除反应，也是借C —N 键的断裂来降解含氮化合物的。如果在这个铵化合物中有 β-氢存在，则 Hofmann 消除反应与 Stevens 重排作用相竞争：



因此，只有季铵盐或锍盐的烷基上没有 β-氢原子时才能发生 Stevens 重排。

5.2.2 Wittig 重排

醚在醇溶液中与烷基锂或苯基锂、$NaNH_2$等强碱作用，分子中的烷基或芳基发生移位迁移到碳原子上（由O →C）生成醇的反应，称为Wittig（维悌希）重排反应。Wittig 重排是最熟悉的并已充分研究过的碳负离子重排之一，这是 α-碳负离子异构化成相应的烷氧负离子的反应。



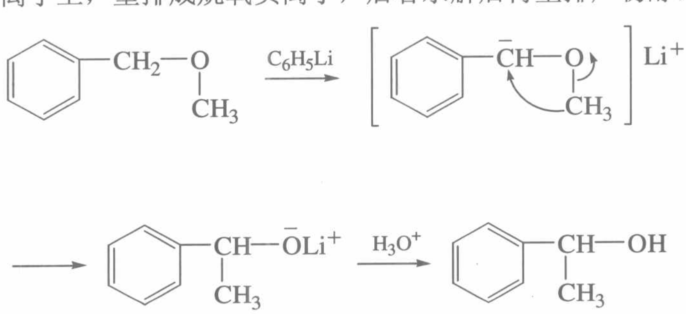
R' = C_6H_5;　R'' = H

R' = R'' = C_6H_5

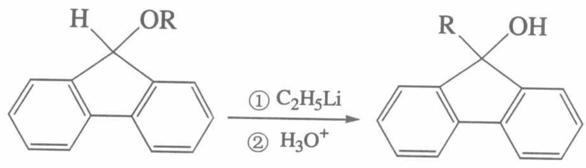
R' = CH_2═CH;　R'' = H

R = 烷基，芳基或烯丙基

Wittig 重排反应与Stevens 重排反应相似，反应都是在碱作用下进行的。所不同的是在 Stevens 重排中，迁移基团从氮迁移到碳上（N →C），而Wittig 重排则是从氧迁移到碳上（O →C）。由于在醚中 α-碳氢键的酸性较弱，所以在Wittig 重排反应中需用上述较强的碱。其反应历程，开始是强碱移去一个酸性氢，形成一个较稳定的碳负离子中间体，然后是迁移基团从氧移位到碳负离子上，重排成烷氧负离子，后者水解后得重排产物醇：



芴基醚及其他结构的类似物也有类似的反应。例如：



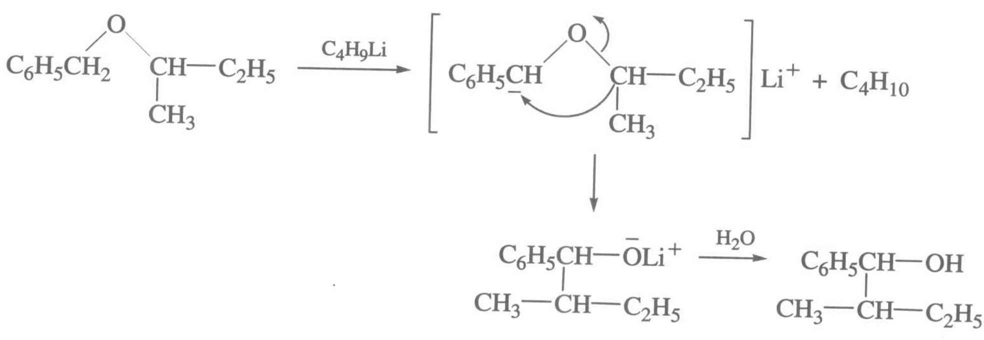
芴醚　　　　　　　　　芴醇

$$(CH_2{=}CHCH_2)_2O \xrightarrow[\text{② } H_3O^+]{\text{① PhLi}} CH_2{=}CHCH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH{=}CH_2$$

这类醚中 R 基迁移的倾向次序大致为：

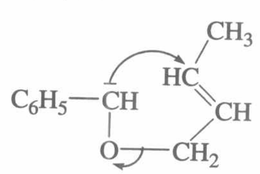
$$CH_2{=}CH-CH_2- > C_6H_5CH_2- > CH_3- > CH_3CH_2- > C_6H_5-$$

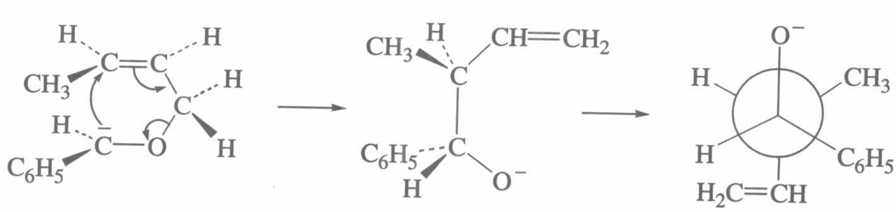
实验证明，当迁移基团具有手性中心时，简单的Wittig 重排仅一部分保持旋光性（构型保持），而另一部分则发生外消旋化（此为该重排过程中经常发生的现象），例如：

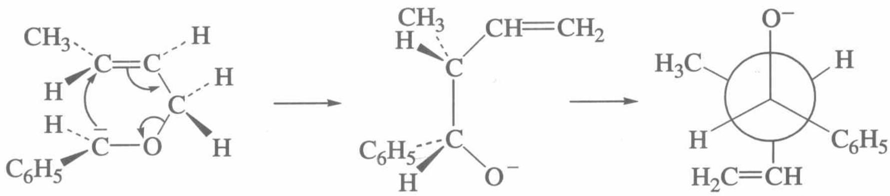


部分外消旋化（~70%），部分构型保持

事实上，Wittig 重排与Stevens 重排类似，也可能是涉及碳负离子均裂成离子游离基来实现的。但烯丙基重排具有（$4n+2$）电子的芳香过渡状态，因此是协同的重排反应。该反应极高的立体专一性支持了这种协同的重排历程：

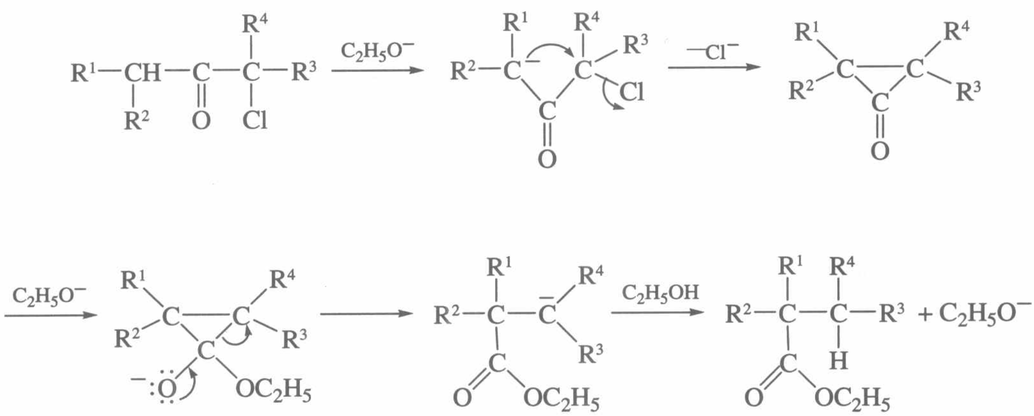




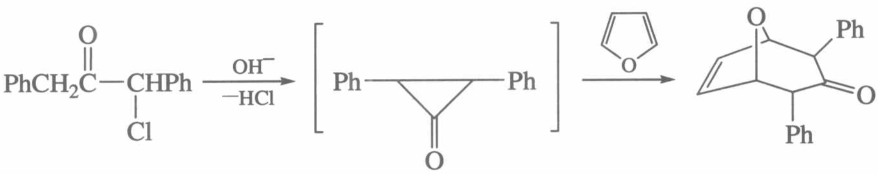


5.2.3 Favorskii 重排

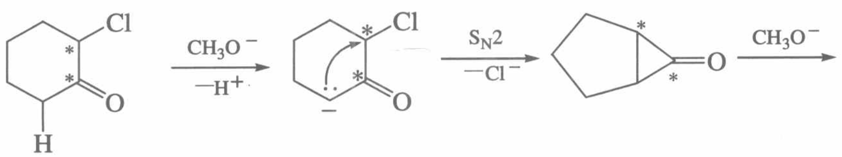
在羰基不含卤素的一侧含有 α-氢的 α-卤代酮，在碱（OH^-、RO^-或 R_2NH 等）的作用下失去卤原子重排为具有相同碳原子数的羧酸或羧酸酯（NH_3存在时生成酰胺）的反应，称为Favorskii（法沃尔斯基）重排。该重排是由C →C 的迁移，可视为一种特殊的亲电重排反应，其反应历程为：

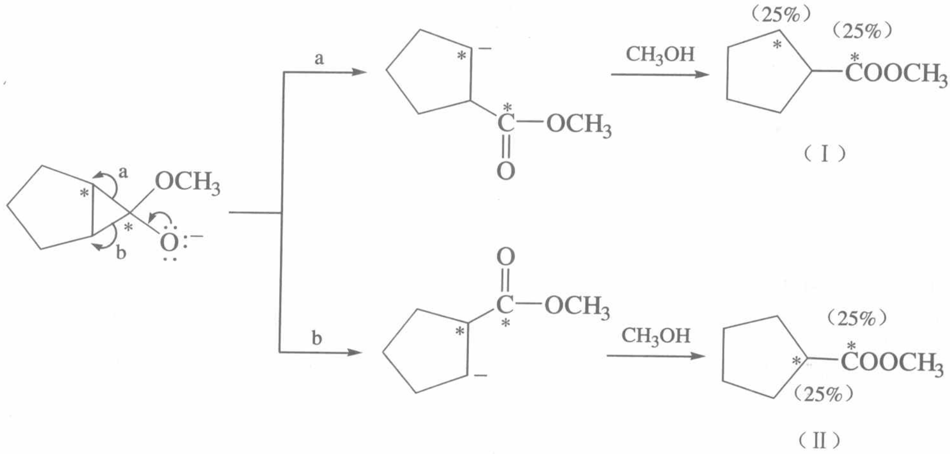


上述反应中生成的环丙酮中间体虽然还未曾离析到，但与呋喃通过Diels-Alder 反应确已被捕获。



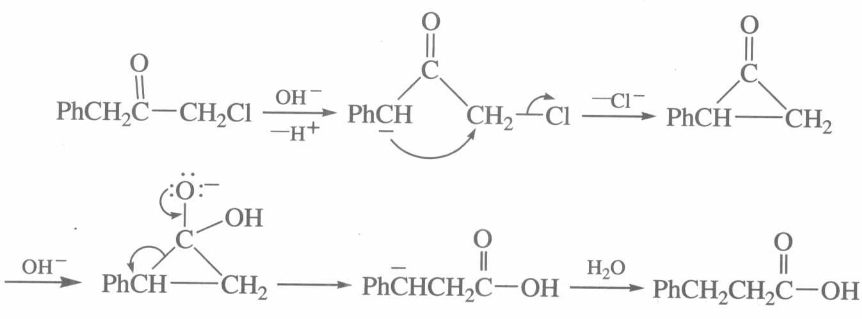
同位素标记的 α-氯代环己酮（C_1和 C_2分配等量的^{14}C，即各50%）与甲醇钠在无水甲醇中进行Favorskii 重排生成环戊基甲酸酯中^{14}C 的分配情况（羰基^{14}C 各占25%）说明，Favorskii 重排确有环丙酮中间体生成：



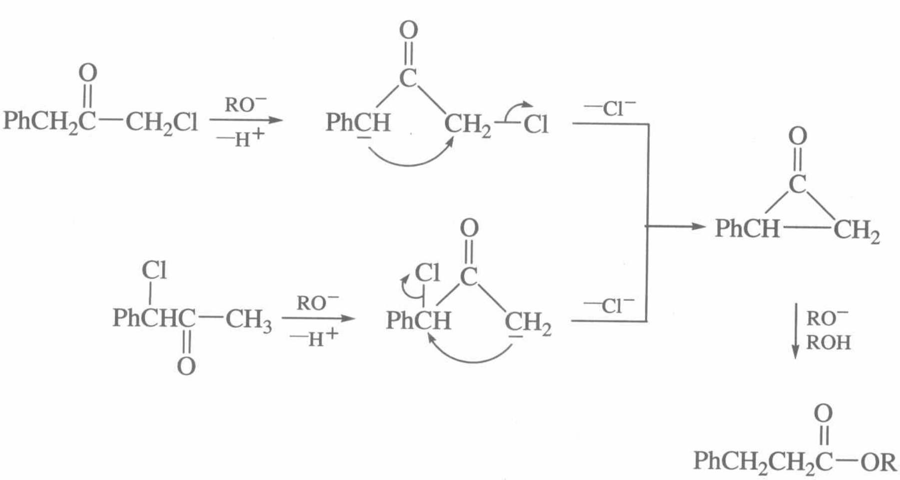


由于反应结果（Ⅰ）和（Ⅱ）的产量相等，说明生成的环丙酮中间体是对称的，因而两种开环的可能性相等。

当不对称的环丙酮中间体进行开环时，其取向主要决定于生成的碳负离子的稳定性。例如，下列 α-氯代苄基甲基酮经Favorskii 重排主要生成 β-苯丙酸：

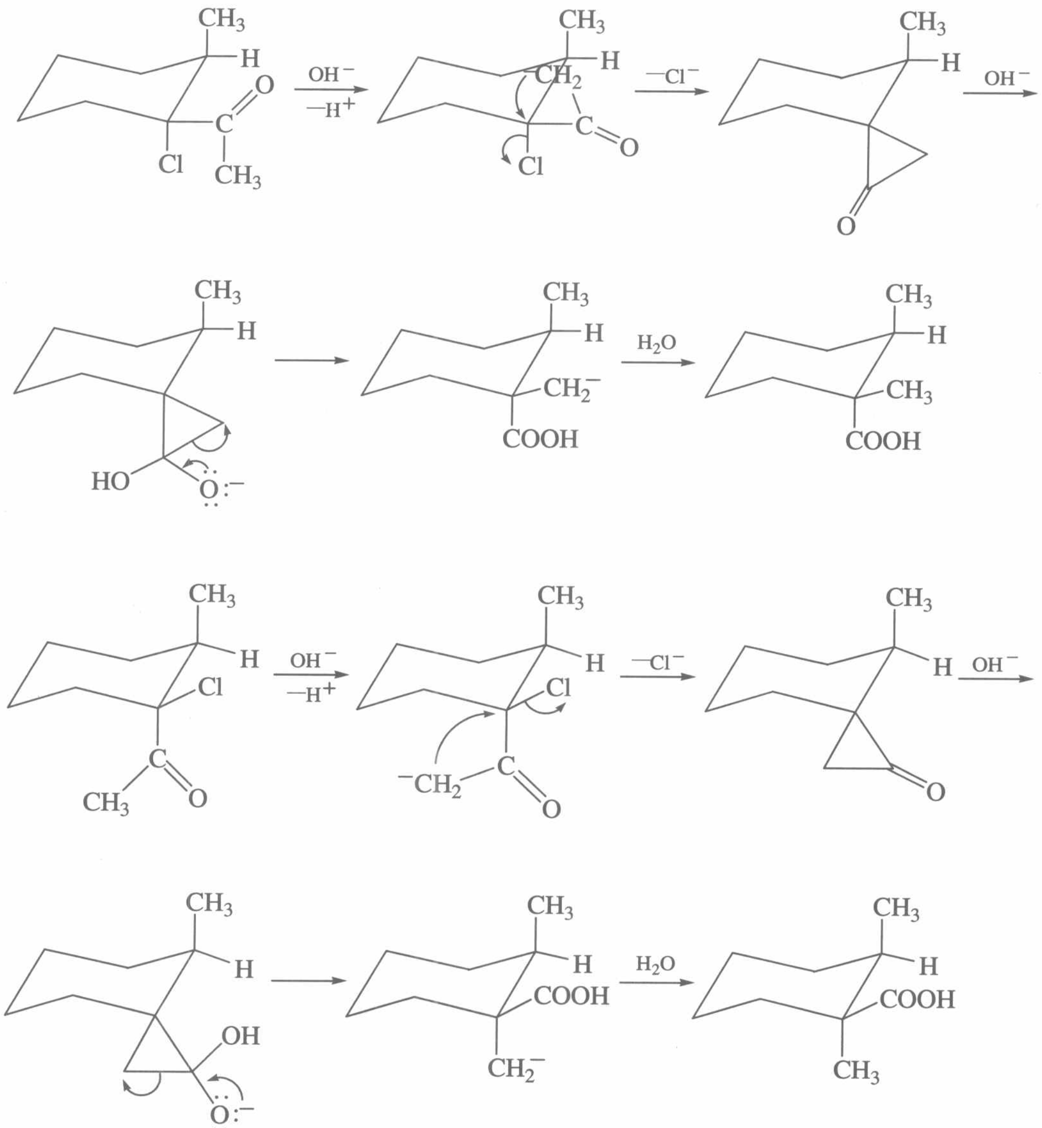


下面两种 α-氯代酮得到同一重排产物：

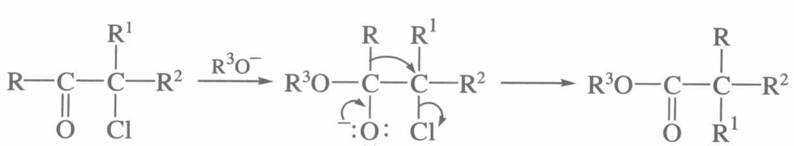


在Favorskii 重排反应中，强碱首先提取 α-氢而产生碳负离子，然后发生分子内 S_N2 反

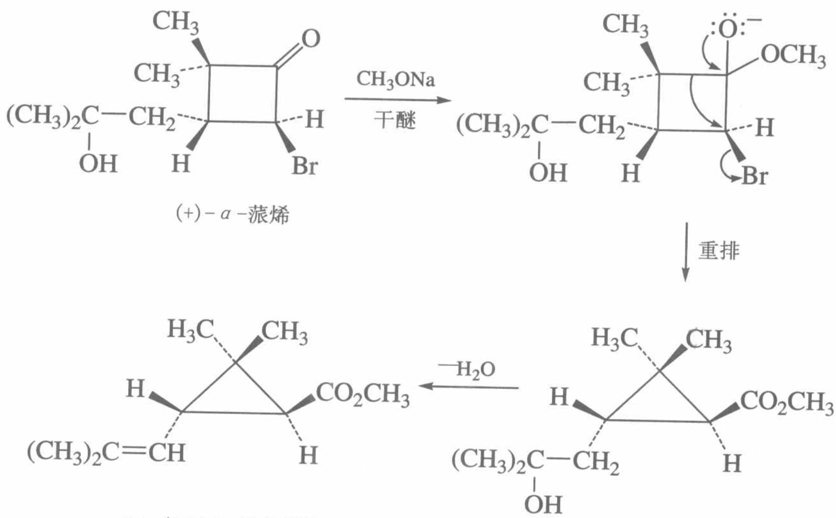
应生成环丙酮中间体。实验证明，环丙酮的生成和卤负离子的离去是协同进行的，反应具有立体专一性。



实验证明，没有 α-氢的卤代酮重排时，并不经由环丙酮中间体，而是与Benzil 重排反应相似，称为 Quasi-Favorskii 重排：

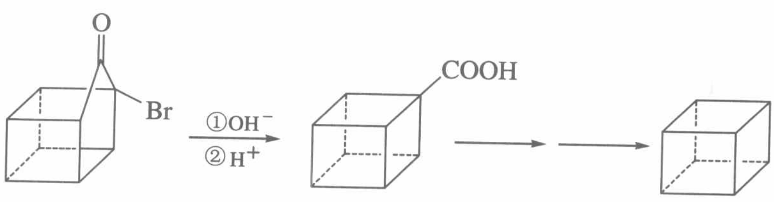


Favorskii 重排反应在制备有张力的小环化合物方面具有特殊的用途。例如：

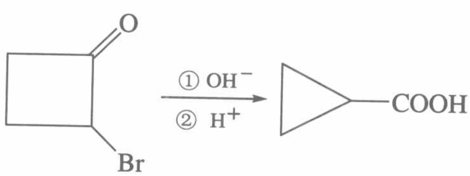


(+)-α-蒎烯

(+)-(1R2R)-反式菊酸

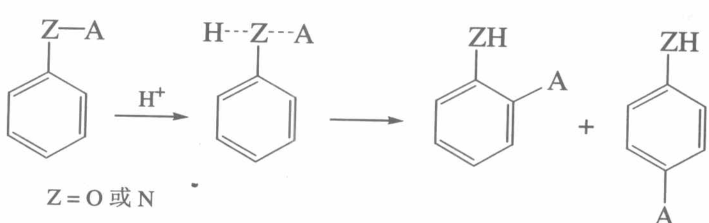


立方烷



5.3 芳香重排反应

芳香重排反应是一类用酸或Lewis 酸催化的重排反应。在这类重排反应中，O-取代酚和N-取代芳胺中与杂原子相连的基团重排到芳环的邻位或对位。

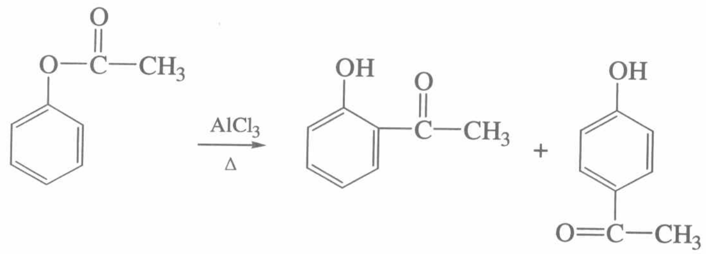


Z = O 或 N

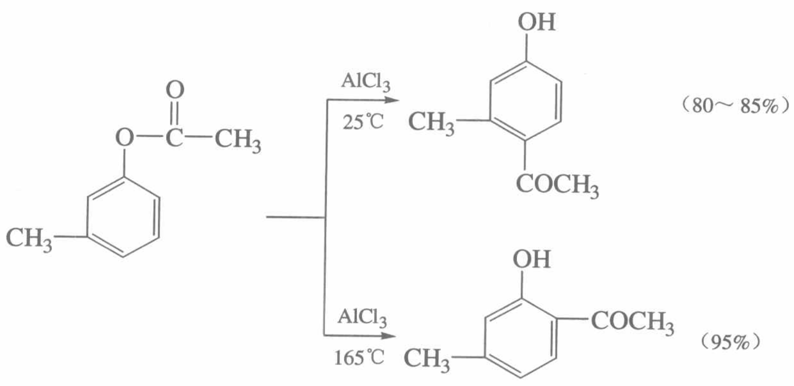
A = 迁移基团

5.3.1 Fries 重排

酚类的羧酸酯与Friedel-Crafts 催化剂如$AlCl_3$、$ZnCl_2$、$FeCl_3$等共热，发生酰基从与芳环相连的氧迁移到芳环上而生成邻位或对位酚酮的反应，称为Fries（傅瑞斯）重排。该重排是由 O → C 的重排。

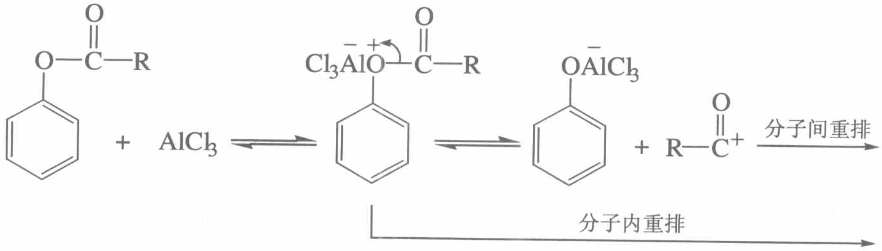


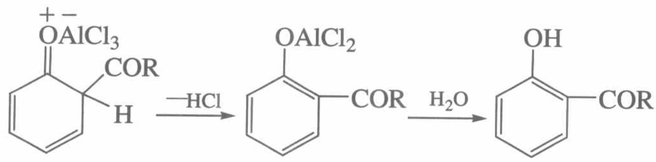
Fries 重排反应与通常的Friedel-Crafts 反应相似，可视为一种自身酰基化的过程，其中邻位和对位异构体的比例主要取决于反应温度、催化剂浓度和酚酯的结构，在一般情况下得到两种异构体的混合物，但通常低温有利于生成对位异构体，而高温则有利于生成邻位异构体。例如：

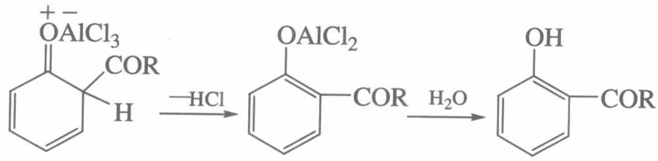


这是因为邻位异构体可以形成分子内氢键，故比对位异构体稳定。

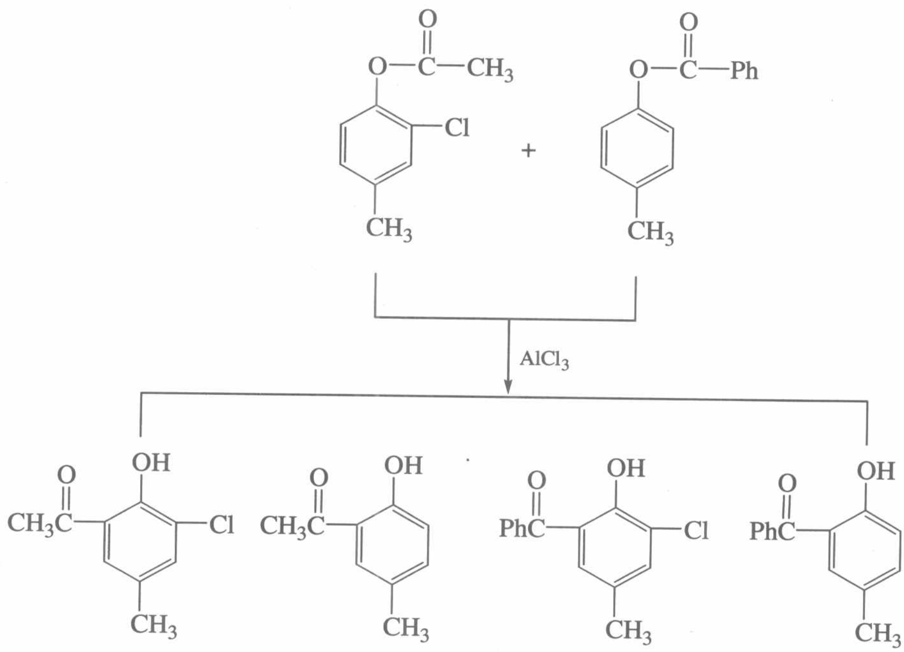
Fries 重排反应历程目前尚未定论，有人认为是属于分子间的重排（即迁移基团完全脱离了芳环的作用范围)，也有人认为是属于分子内的重排，但一般认为是分子内和分子间两种历程的综合，即重排过程中两者兼而有之。







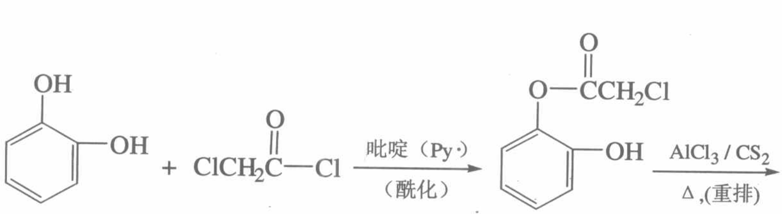
有人通过交叉实验研究认为，Fries 重排中的迁移基团RCO 不是分子内迁移，而是先从分子分离出来后再迁移：

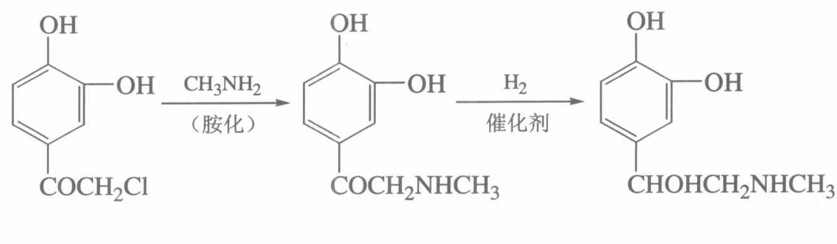


（Ⅰ）（Ⅱ）（Ⅲ）（Ⅳ）

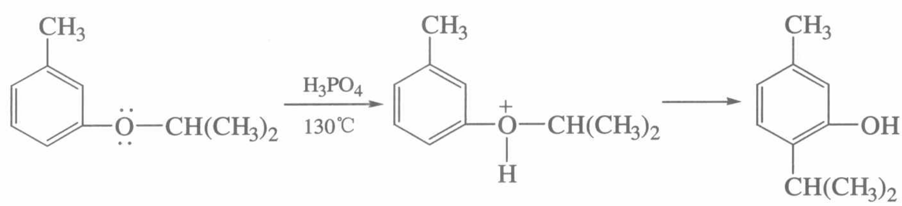
倘若为分子内重排，显然只能生成（Ⅰ）和（Ⅳ），然而，Fries 重排是分子间重排，游离出 CH_3OC^+ 与 $C_6H_5OC^+$，所以也能生成（Ⅱ）及（Ⅲ）。

Fries 重排的一个重要的应用是合成肾上腺素，它是一种强心剂：





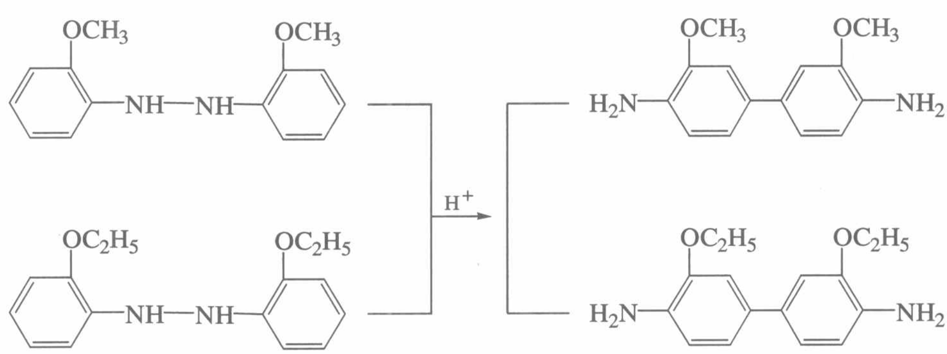
酚醚在$AlCl_3$、$ZnCl_2$、H_3PO_4等存在下可发生同样的分子间重排。下例曾是由间甲酚制取百里酚（5-甲基-2-异丙基苯酚）的实验：



5.3.2 联苯胺重排

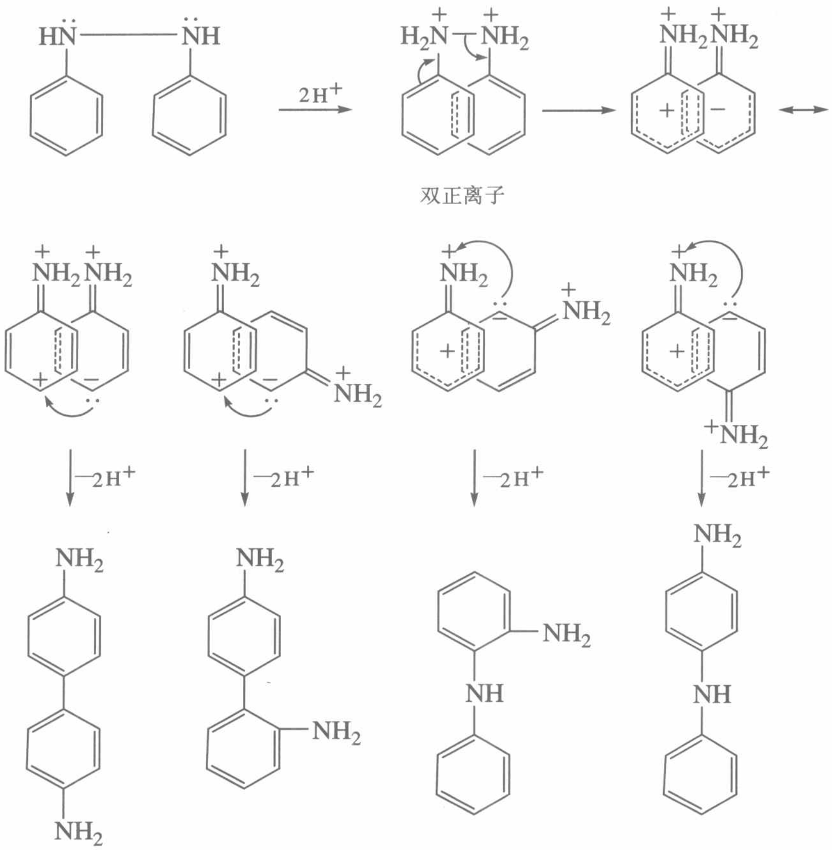
氢化偶氮苯在酸的作用下发生重排反应，主要生成联苯胺和少量的2,4'-二氨基联苯等，这个反应称为联苯胺重排（benzidine rearrangement）。

联苯胺重排反应通过实验证明是分子内的重排反应。例如，将等量的2,2'-二甲氧基氢化偶氮苯与2,2'-二乙氧基氢化偶氮苯的混合物用酸处理，只生成自身的重排产物，而无交叉的产物，这说明没有发生分子间的重排反应。



如果氢化偶氮苯的对位已被取代，则根据取代基的性质，得到2,4'-二氨基联苯、邻苯氨基苯胺或对苯氨基苯胺。如果氢化偶氮苯的两个对位均被取代，则只生成邻苯氨基苯胺。

关于联苯胺重排，普遍接受的历程是形成不稳定的双正离子，即氨基氮接受质子后，由于正电荷之间的静电排斥力使N —N 键变弱并发生断裂生成双正离子，同时两个环上的 π轨道发生某种程度的络合；在电子效应的影响下，使一个苯环的邻、对位显正电性，另一个苯环的邻、对位显负电性；由于静电吸引，一个苯环对另一个苯环旋转，导致新键的形成。

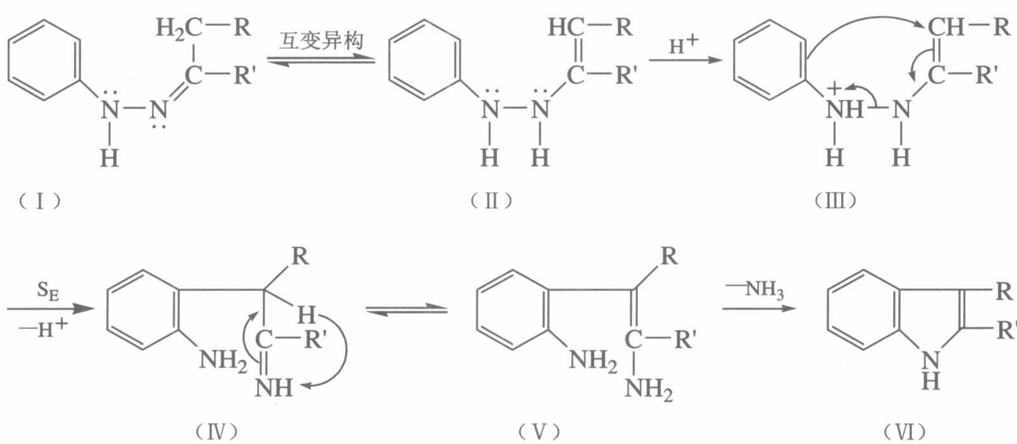


联苯胺　　2, 4'-二氨基联苯　　邻苯氨基苯氨　　对苯氨基苯胺

由于上述重排反应历程共性较少，故仅作一般介绍。

5.3.3 Fischer 合成

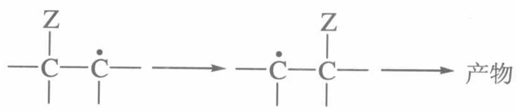
Fischer 合成法是从醛或酮的苯腙出发，伴随N —N 键的断裂而形成吲哚。用同位素 ^{15}N 进行的实验表明，其反应历程可能如下：



产物（Ⅱ）通过类似联苯胺重排的反应生成（Ⅳ），后者分解出氨，形成吲哚（Ⅵ）。

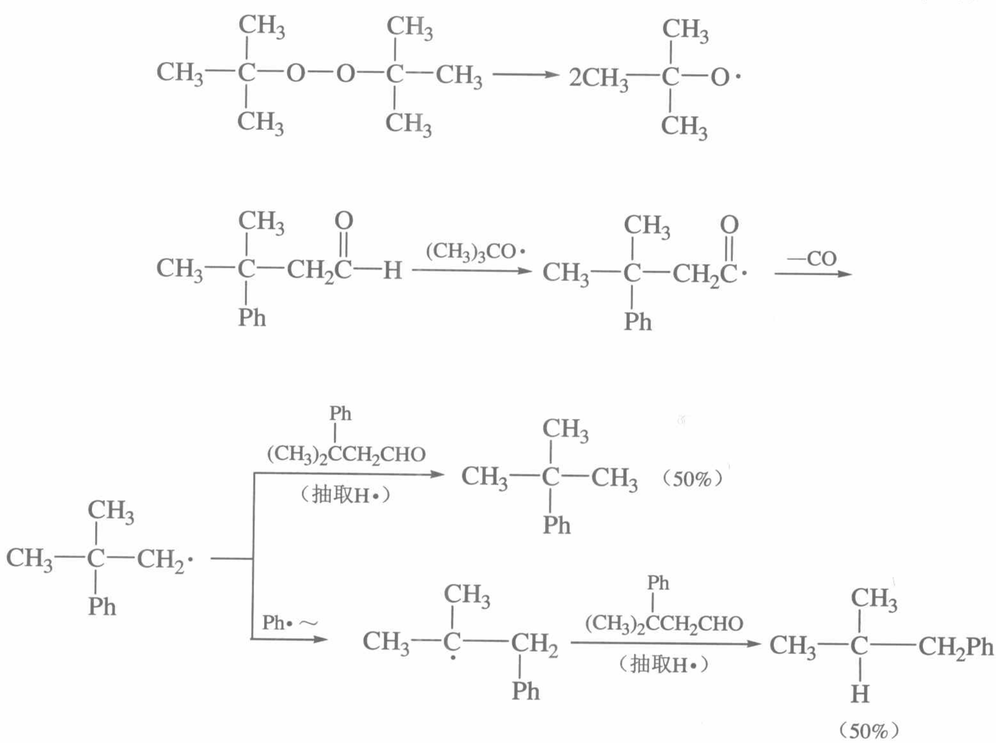
5.4 游离基重排反应

游离基是高度活泼的中性中间体，其重排反应远没有亲核重排和亲电重排那么普遍，但重排的基本原理都是相似的，即首先必须在一定的条件下产生一个游离基，然后迁移基团带着一个孤电子迁移到终点产生一个更稳定的游离基，后者进一步反应而形成产物。

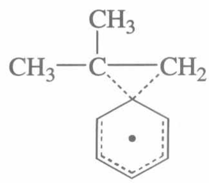


5.4.1 1,2-芳基重排

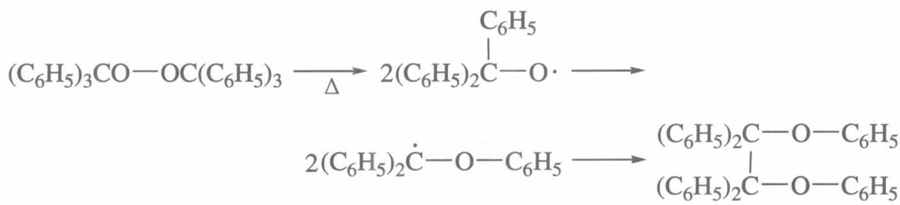
关于游离基重排反应，研究得最多的是芳基的1,2-迁移。例如，β-苯基异戊醛在二叔丁基过氧化物（引发剂）的存在下，除生成正常的游离基反应产物外，还生成重排产物：



上述反应表明，游离基重排的趋势比亲核重排要小，因此得到重排产物和从起始物质中抽取氢原子产物1∶1 的混合物。此外，迁移基团的重排动力是形成更稳定的游离基，但在常温条件下一般不发生烷基或很少发生氢的迁移。这是因为芳基的1,2-迁移形成一个离域稳定的桥式苯基游离基型中间体或过渡状态（苯环可以分散孤电子，使之不局限在三元环内），它比烷基迁移通过五价碳结构在能量上更为有利（尽管甲基迁移可以产生更为稳定的游离基）。

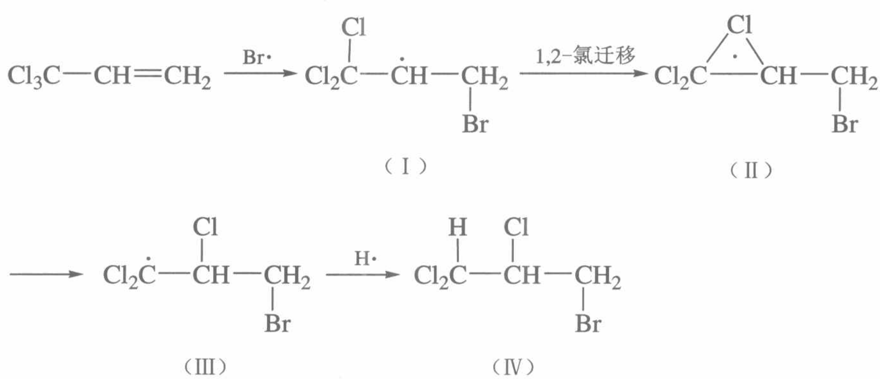


三苯甲基过氧化物在加热时能够发生重排反应，其重排的推动力是通过一个桥式过渡状态，并且孤电子离域到两个苯环上的π轨道系统中去而稳定。



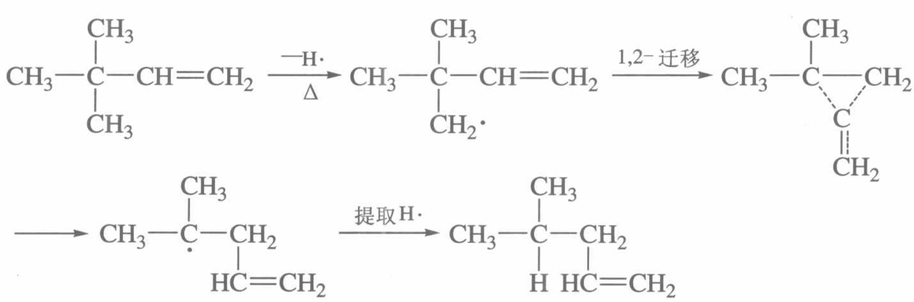
5.4.2 1,2-卤重排

除芳基的迁移外，卤素也能发生类似的迁移。例如，在游离基的条件下，HBr 对三氯甲基乙烯的加成：



上述重排反应的推动力也是生成一个更为稳定的游离基，即孤电子由（Ⅲ）中的氯与之离域比（Ⅰ）中的氢更为有效。桥式中间体，即（Ⅱ）中的孤电子填充在卤原子的一个空的d 轨道中。

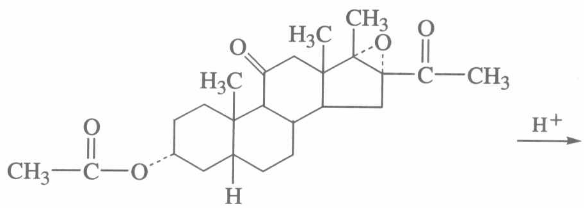
烯基、酰基和酰氧基也能发生类似的重排。例如，乙烯基在450 ℃条件下进行的游离基重排：

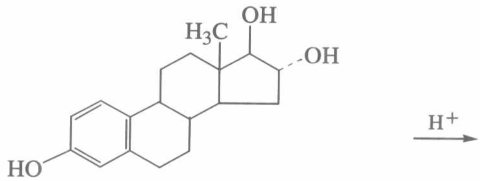


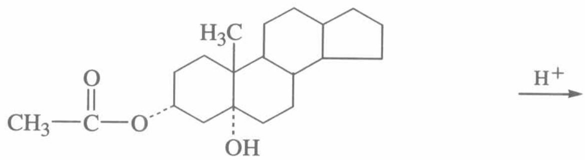
本章中所讨论的重排反应中，大多涉及反应中生成的活性中间体，但还有些重排反应在反应中不产生中间体而是通过环状过渡状态进行的协同反应，如 σ-键的Cope 重排和Claisen 重排反应等，这些重排将在周环反应一章中讨论。

思　考　题

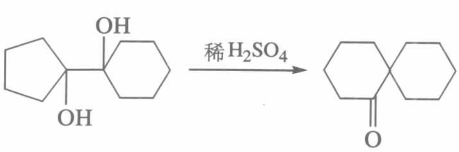
1. 写出下列反应产物：

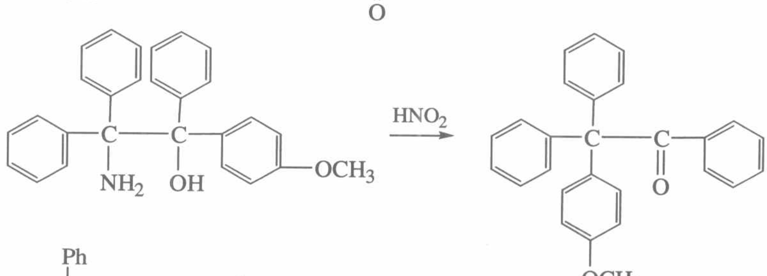
(1) 

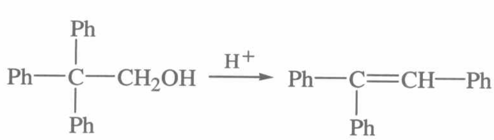
(2) 

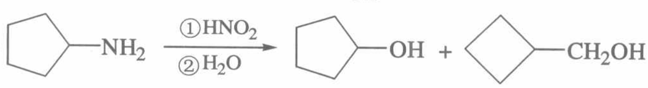
(3) 

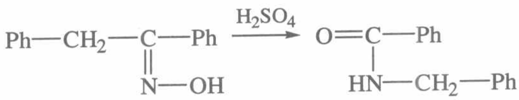
2. 写出下列反应的名称，并提出反应机理：

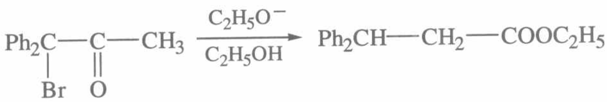
(1) 

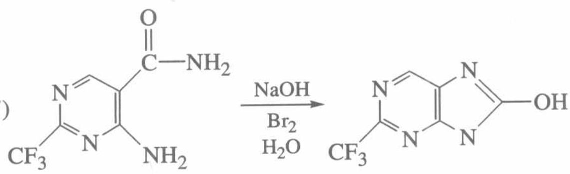
(2) 

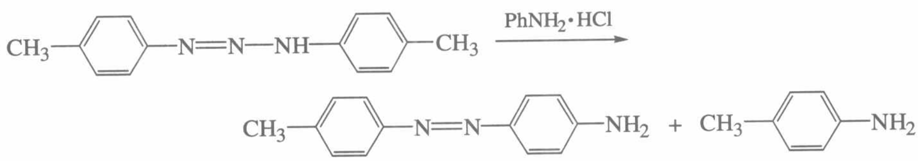
(3) 

(4) 

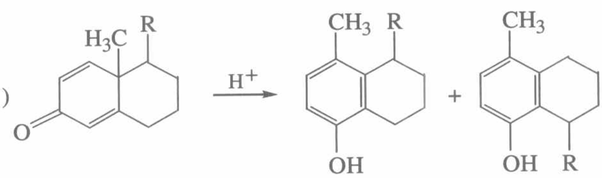
(5) 

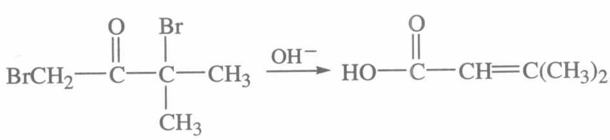
(6) 

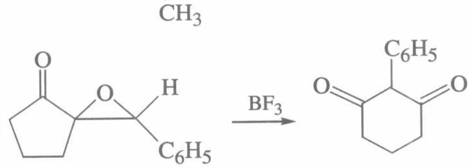
(7) 

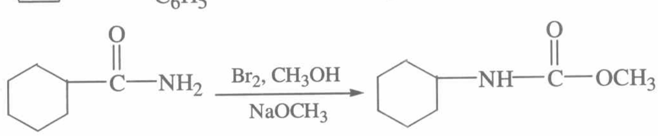
(8) 

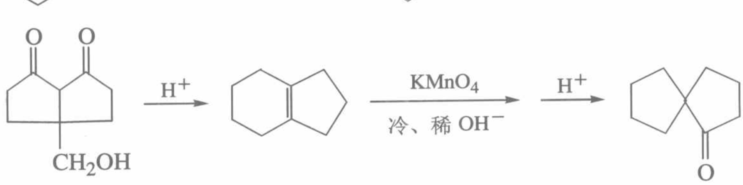
3. 写出下列反应的反应机理。

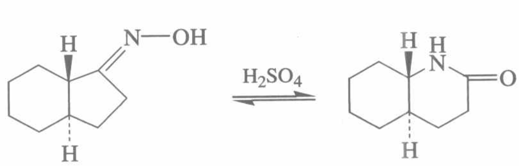
(1) 

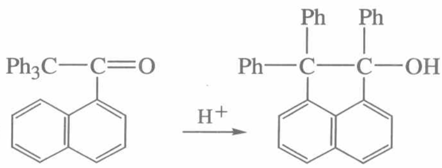
(2) 

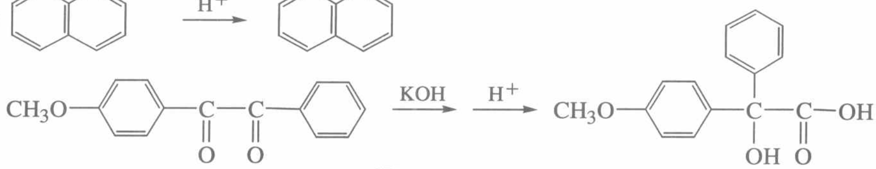
(3) 

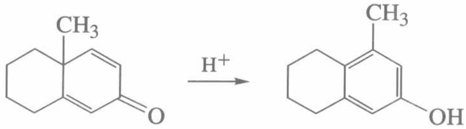
(4) 

(5) 

(6) 

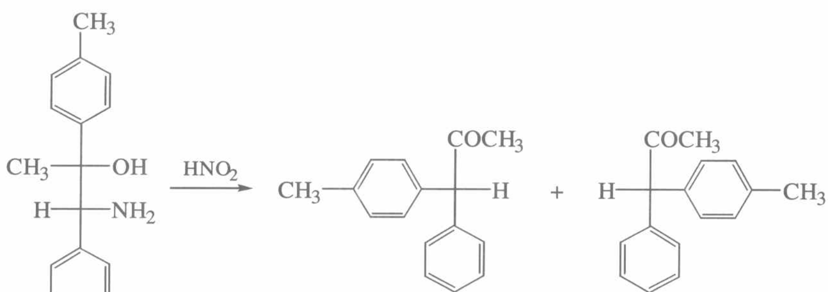
(7) 

(8) 

(9) 

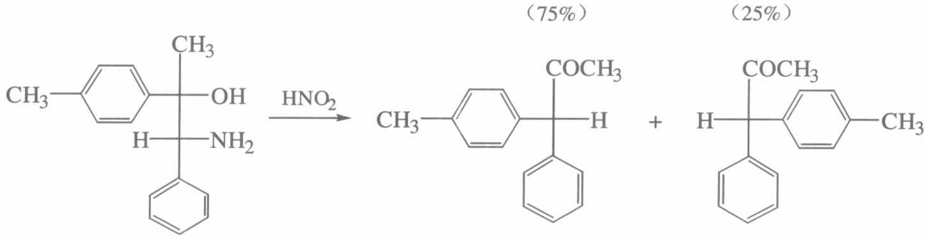
4. 解释下列现象：

(1)



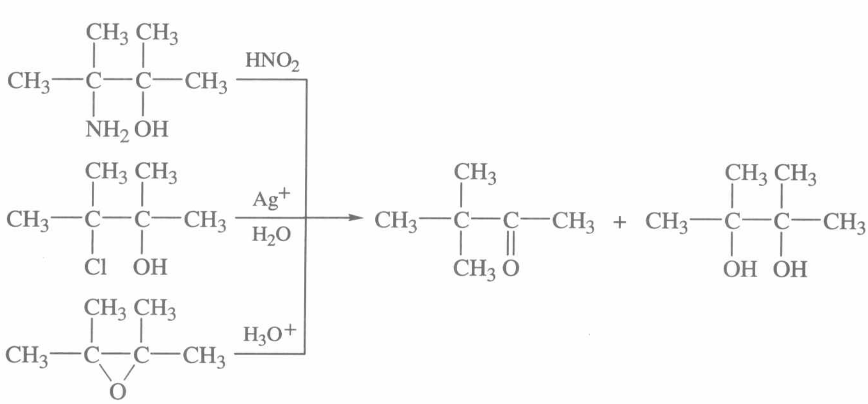
转化　　保持不变

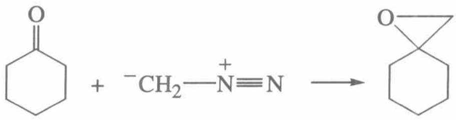
（75%）　　（25%）



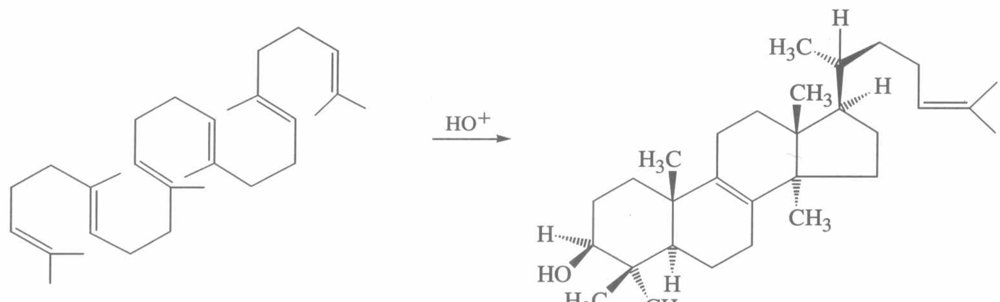
转化　　保持不变

（42%）　　（58%）

(2) 

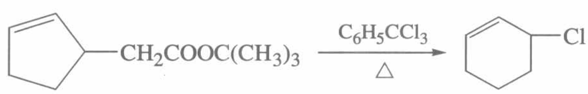
(3) 

5. 甾族化合物羊毛脂甾醇已经通过角鲨烯的酶催化环化而进行生物合成。HO^+是引发剂。请提出一个合理的反应机理。

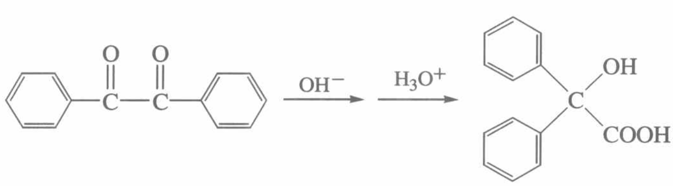


角鲨烯　　羊毛脂甾醇

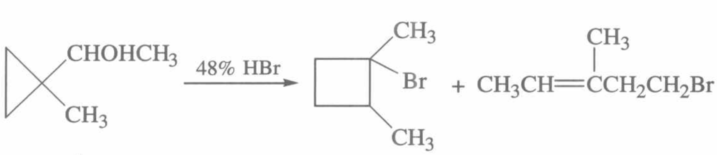
6. 写出下列游离基反应的机理。

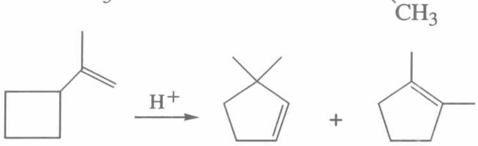


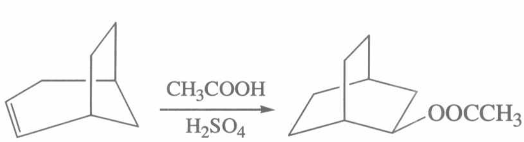
7. 下列反应称为二苯基乙二酮重排（或称二苯乙醇酸重排），请写出该反应的反应机理：



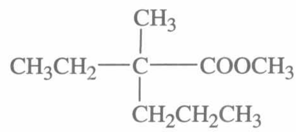
8. 写出下列碳正离子重排的合理机理：

(1) 

(2) 

(3) 

9. 从不超过 C_4的有机化合物及无机试剂合成：



第 6 章　周环反应

6.1　周环反应和分子轨道对称守恒原理

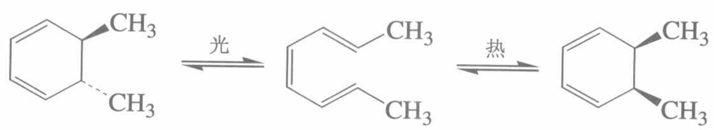
6.1.1 周环反应及其分类

1928 年，Diels-Alcler 发现的双烯加成反应是大家所熟知的。其特点是反应在加热或光照的条件下进行，且在多数情况下基本上不被酸或碱所催化，也不受游离基引发剂的诱发（或抑制）。反应进行时，旧键的断裂和新键的生成协同发生，即断键和成键涉及的电子重排是同时进行的，并且具有高度的立体专一性。因此，这类反应既不是离子型反应，也不是游离基型反应，而是通过环状过渡状态进行的协同反应（concerter reactions）。我们把只有在光照或加热条件下经由环状过渡状态进行的协同反应叫做周环反应（perciyclic reaction）。Diels-Alder 反应就属于周环反应的一种。

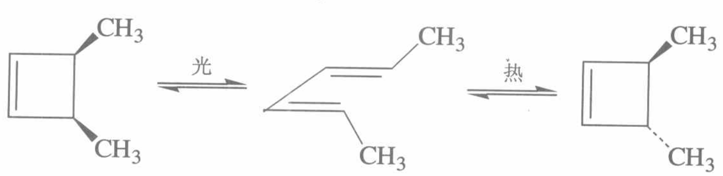
周环反应主要包括电环化反应、环加成反应和 σ-迁移反应等三种类型：

（1）电环化反应（electrocylic reactions）

在热或光的作用下，一个线性共轭多烯烃通过共轭链端分子内协同环化或它的逆反应，即一个环型烯烃协同开环而生成一个共轭多烯烃的反应，称为电环化反应。例如，美国化学家 R.B.Woodward（伍德沃德）等19 个国家大约100 位化学家在合成维生素B_{12}的过程中就涉及到共轭己三烯的电环化反应，并发现当共轭己三烯两端有取代基时，例如 *E,Z,E* -2,4,6-辛三烯在加热条件下环化（反应过程中发生三个 π 键的断裂及一个 σ 键和两个新 π 键的生成）只生成顺式的环己二烯，即顺-5,6-二甲基-1,3-环己二烯，而在光照条件下环化只生成反式的环己二烯，即反-5,6-二甲基-1,3-环己二烯：



但是，分子的两端有取代基的丁二烯，例如*E,E*-2,4-己二烯环化的结果恰好与共轭己三烯的相反，即加热环化（反应过程中发生两个 π 键的断裂及一个 σ 键和一个新 π 键的生成）只生成反式产物，而光照环化只生成顺式产物：



实验证明，许多类似的电环化反应（4*n*+2 π 电子体系或4*n* π 电子体系，*n*=1）都具有立体专一性，并且这种立体专一性是由反应所用能源的种类决定的，即有些反应在加热的条件

下就能进行，有些反应却要在光照的条件下才能进行，而且热和光的作用对环化产物的立体化学构型有相反的结果；热和光对三烯的立体专一性恰恰与对二烯的立体专一性相反。

（2）环加成反应（cycloaddition reactions）

在热或光的作用下，两个独立的 π 电子体系[4+2] 或[2+2] 彼此加成（如共轭烯烃与单烯烃或单烯烃与单烯烃等）通过旧的 π 键破裂和同时生成两个新的 σ 键及一个 π 键而形成环状化合物的反应，称为环加成反应。环加成反应是一个可逆的双分子协同反应，并且具有顺式加成的立体专一性，其中最著名的例子是Diels-Alder 双烯合成（四个 π 电子的双烯体与两个 π 电子的亲双烯体即六个 π 电子的 [4+2] 环加成）：

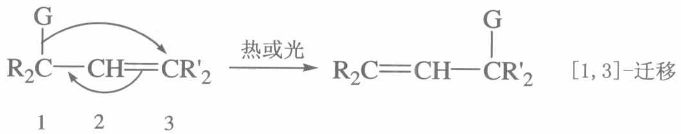


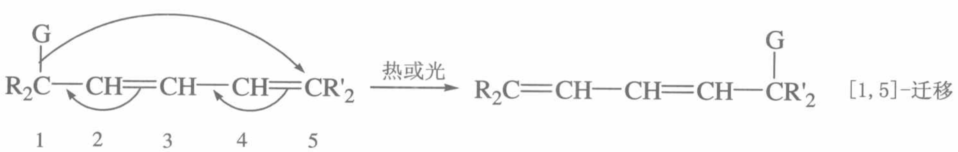
两分子乙烯在光照下的二聚反，应即4 个 π 电子的 [2+2] 环加成：



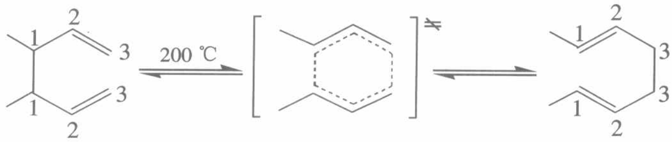
（3） σ-迁移反应（sigmatropic reactions）

在加热或光照条件下，一个 π 电子体系中的原子或原子团带着它的 σ-键从一端迁移到另一端；并伴随着 π 键移位的反应，称为 σ-迁移反应，也叫 σ-重排反应。该反应也是经过环状过渡状态，但并不形成环状化合物的周环反应。例如：





σ-迁移反应最著名的例子是1,5-己二烯类的Cope 重排反应的C —C 键迁移，其中G 和 π 骨架的连接位置都有改变，G 本身实际上也是一个 π 骨架：



6.1.2 分子轨道对称守恒原理

对于上述周环反应的特殊性质，在1960 年以前人们是不理解的，甚至有人认为是没有历程的反应。直到1965 年，Woodward 在从事维生素B_{12}的全合成过程中首先认识到，热和光在周环反应中的行为及其导致反应立体化学结果的差别，一定受到前人尚未认识到的更重要

的因素所控制。于是，激发它进一步去深入研究，并经过R.Hoffman采用了量子力学中的分子轨道法进行计算和推广，共同提出了分子轨道对称守恒原理（principle of conservation of MO symmetry），即一个化学反应的发生，是受反应物和产物的分子轨道的对称性所控制的，在通过环状过渡状态进行的协同反应中，轨道对称性守恒。也就是说，当反应物、过渡状态和产物的分子轨道有一共同的对称元素（如对称面），即反应体系轨道的对称性保持不变时，协同反应就容易发生，而对称性不同时，反应则难于进行，因此在协同反应中，分子总是倾向于保持其轨道对称性不变的方式发生反应，并得到轨道对称性不变的产物。根据这一原理，可以推导出一系列的选择规律，用以预测协同反应能否进行以及它的立体化学进程，从而解释了立体化学中的那些迷惑人的变化和产物的“混乱”情况。分子轨道对称守恒原理 的提出，开创了一条研究化学反应的新途径，极大地推动了由轨道控制的协同反应的研究。它说明了分子轨道的对称性对化学反应进行难易程度以及产物构型的决定作用，使人们对反应动力学和反应历程的认识深入到了物质微观结构的一个新层次，成为20世纪60年代理论有机化学和量子化学最大的成果之一。由于这一贡献，他们分别获得了1965年和1981年的Nobel（诺贝尔）化学奖。

目前，对周环反应的解释主要有三种理论：前线轨道理论、能级相关理论和芳香过渡状态理论，而且这三种理论都已被确认是支配周环反应的基本原理，它们都是以分子轨道理论为基础的，并且所得结论都是相同的。本章重点介绍前线轨道理论和能级相关理论。

6.2 π电子体系的分子轨道对称性和前线轨道理论

6.2.1 π电子体系的分子轨道和对称性

为了解释周环反应，需先介绍π电子体系的分子轨道及其对称性的问题。

分子轨道是由原子轨道线性组合得到的。例如，乙烯分子中两个相邻碳原子的$2p_z$轨道相互重叠产生的两个π分子轨道，如图6-1所示。

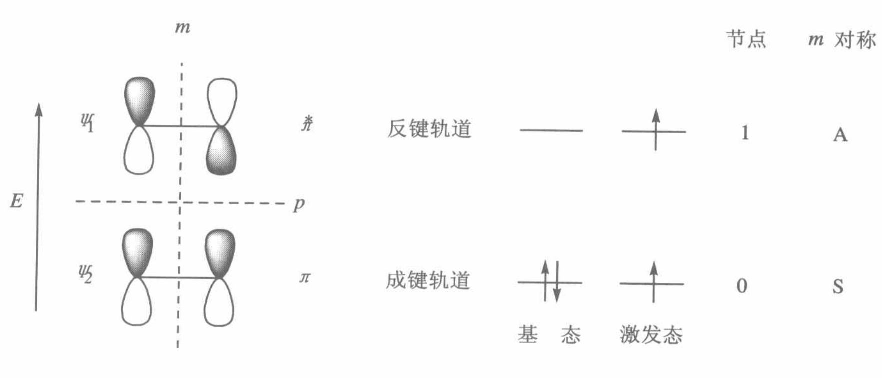


图 6-1 乙烯的π和π*分子轨道

从图6-1中可以看出，只有相同位相的原子轨道才能彼此重叠成键，位相相反的原子轨道不能重叠成键，而构成反键分子轨道。π成键轨道和π^*反键轨道的一个区别，在于它们具有不同的对称性（我们在这里仅考虑在化学反应中发生变化的π体系分子轨道的对称性），即π成键轨道对垂直并等分C—C键的平面m是对称的（S），而π^*反键轨道对平面m则是反对称的（A）。

丁二烯的四个p轨道经线性组合可以得到4个π分子轨道，即ψ_1、ψ_2、ψ_3和ψ_4，其中ψ_1（没有节点）、ψ_2（有一个节点）的能量比p轨道的低，为成键轨道，而ψ_3（有两个节点）、ψ_4（有三个节点）的能量比p轨道高，为反键轨道。在基态时，ψ_1、ψ_2各被两个自旋相反的电子所占据，ψ_3、ψ_4是空轨道。s-顺式构象的丁二烯（s表示连接两个双键之间的单键）的四个π分子轨道及其对称性，如图6-2所示。

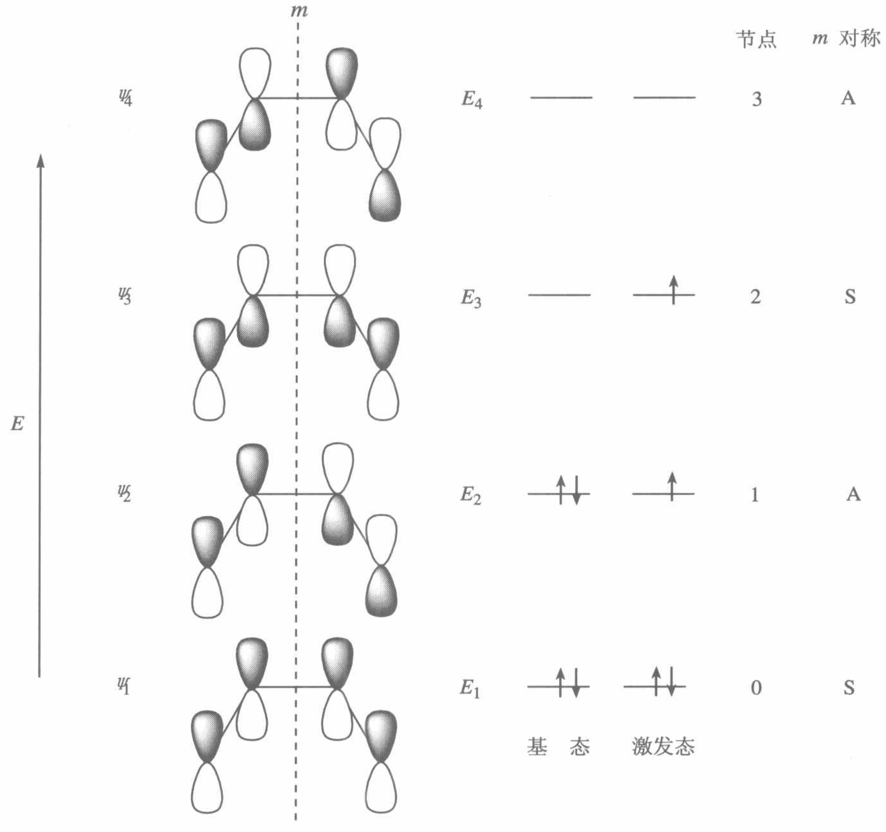


图 6-2 顺式构象的丁二烯的π和π^*分子轨道

从图6-2中可以看出，丁二烯的四个π分子轨道的对称性从ψ_1到ψ_4（从低能级到高能级）呈现S→A→S→A交替变化。分子轨道的这种对称性不只丁二烯如此，其他链状共轭多烯烃也总是从稳定的分子轨道ψ_1趋向不稳定的ψ_n，并呈现S→A→S→A…交替变化。例如，2,4,6-辛三烯的六个π分轨道的对称性如图6-3所示。

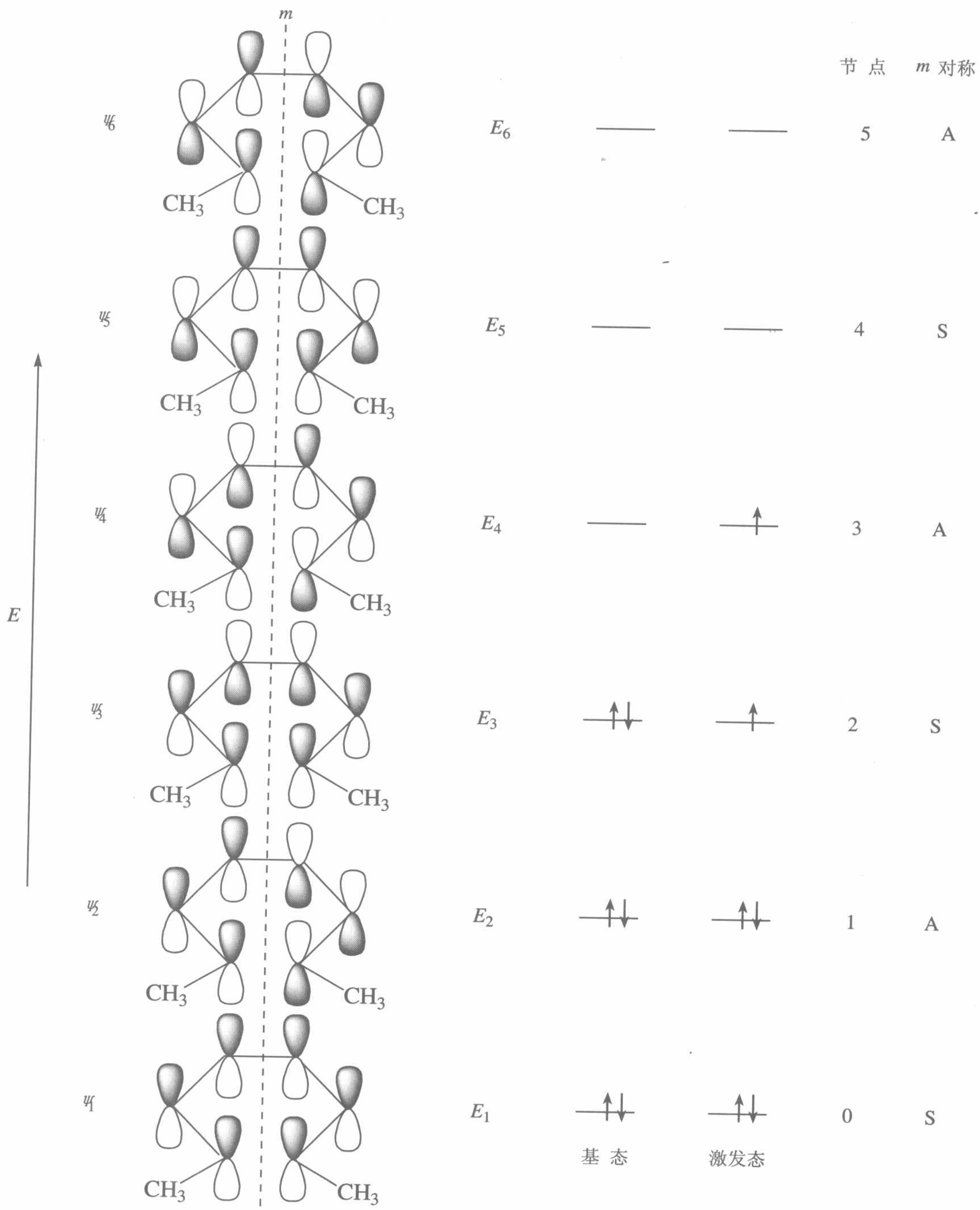


图 6-3　2, 4, 6-辛三烯的 π 和 π^* 分子轨道

6.2.2 前线轨道理论

前线轨道理论认为（日本量子化学家福井谦一于1972 年提出），分子在反应过程中分子轨道发生变化（微拢），而且化学键的断裂和形成时优先起作用的是前线分子轨道（frontier

molecular obital，简称FMO)，即已经被电子所占据的分子轨道中能级最高的分子轨道，简称最高被占轨道，记为HOMO（highest occupied molecular obital) 和未填充电子的空分子轨道中能级最低的分子轨道，简称最低未占轨道，记为LUMO（lowest unoccupied molecular obital）。由于前线轨道理论涉及一个分子的HOMO 和另一个分子的LUMO 之间的相互作用，并且参加反应的两个分子中的一个分子的HOMO 上的电子能量较高，原子核对其束缚比较松弛，很容易激发（在光或热作用下），并流向另一分子对电子具有较强亲合力的LUMO，因此HOMO 具有供给电子的性质，LUMO（是空的）具有接受电子的性质。由于HOMO 与LUMO 都处在反应前线，故称为前线轨道。当参加反应的分子只有一个型体时（例如电环化反应或 σ-迁移反应），则只考虑 HOMO。

然而，在进行周环反应时，前线轨道能否相互作用成键，关键在于它们的对称性，只有参加反应的两个分子的HOMO 和LUMO 对称性守恒时，即HOMO（p轨道）的两瓣与LUMO（p轨道）的两瓣的位相相同时，才能彼此重叠成键，并且重叠越大成键越牢固，反应活性也越大。相同位相的重叠使反应可以顺利进行，反应是允许的，而不同位相的重叠使反应不能进行，反应是禁阻的（反键)。因此，分子轨道的对称性特别是前线轨道的对称性决定着周环反应进行的方式和产物的立体化学结果。丁二烯、己三烯、乙烯的 π 电子体系中最高被占轨道和最低未占轨道列于表6-1 中。

表6-1 丁二烯、己三烯、乙烯基态的最高被占轨道和最低未占轨道

丁　二　烯	己　三　烯	乙　　烯
	+ − + − + −　——　A	
+ − + −　——　A	+ − + + − +　——　S	
○ + − − +　——　S	○ + − − + + −　——　A	○ + −　——　A
● + + − −　—↑↓—　A	● + + − − + +　—↑↓—　S	● + +　—↑↓—　S
+ + + +　—↑↓—　S	+ + + − − −　—↑↓—　A	基态
基态	+ + + + + +　—↑↓—　S	
	基态	

●：最高占据轨道；　○：最低未占轨道。

6.3 电环化反应

6.3.1 [4*n*+2] π电子体系的电环化反应

电环化反应是开链共轭多烯在热或光作用下，发生异构化反应生成一个顺式或反式的环状化合物（完全立体专一性）的反应，反应的结果减少了一个 π键，而形成了一个 σ键 。这个反应的逆过程（开环）亦称为电环化反应。例如，前面提到的2,4,6-辛三烯的闭环反应，

1965 年Woodward 和Hoffman 在Harvard 大学所作的题为“分子轨道对称性守恒原理”的报告中的第一个报告，就是关于对该反应的解释。2,4,6-辛三烯是一个6 π电子[4*n*+2] 体系，其 π分子轨道波函数：

$$\psi_6=0.232X_1-0.418X_2+0.521X_3-0.521X_4+0.418X_5-0.232X_6$$
$$\psi_5=0.418X_1-0.521X_2+0.232X_3+0.232X_4-0.521X_5+0.418X_6$$
$$\psi_4=0.521X_1-0.232X_2-0.418X_3+0.418X_4+0.232X_5-0.521X_6$$
$$\psi_3=0.521X_1+0.232X_2-0.418X_3-0.418X_4+0.232X_5+0.521X_6$$
$$\psi_2=0.418X_1+0.521X_2+0.232X_3-0.232X_4-0.521X_5-0.418X_6$$
$$\psi_1=0.232X_1+0.418X_2+0.521X_3+0.521X_4+0.418X_5+0.232X_6$$

经计算可以看出，从 ψ_1到 ψ_6对*m*面呈现S →A →S →A →S →A 的交替变化。按Woodward 和Hoffman 的观点，2,4,6-辛三烯的闭环为“热反应时涉及最高被占函数（轨道）的状态，经光激发进行反应时则涉及最低未占函数（轨道）的状态”。由于热反应是在基态下发生的（热能不足以激发电子构型处于基态的分子，因为热能分散在大群分子上），所以加热条件下2,4,6-辛三烯的HOMO 是 ψ_3，它对*m*面是对称的，共轭体系中两个末端双键的 *p* 轨道位相相同（见图6-3 和表6-1）。

根据前线轨道理论，在周环反应中，从反应物到产物，其HOMO 及LUMO 的对称性保持不变。因此，为了环化生成C —C σ键，2,4,6-辛三烯共轭体系中两个末端双键的 *p* 轨道必须进行重新杂化成sp^3轨道，并且都需按顺时针或反时针方向进行转动90°，以实现轨道的可能重叠。键的转动有两种不同的方式，即顺旋（共轭体系中两个末端双键的 *p* 轨道绕 π 体系中的C═C 双键的轴旋转方向相同）和对旋（共轭体系中两个末端双键的*p*轨道绕 π体系的 C═C 双键的轴旋转方向相反），这两种旋转方式决定了周环反应是否能够进行和产物的立体化学结果，如图6-4 所示。

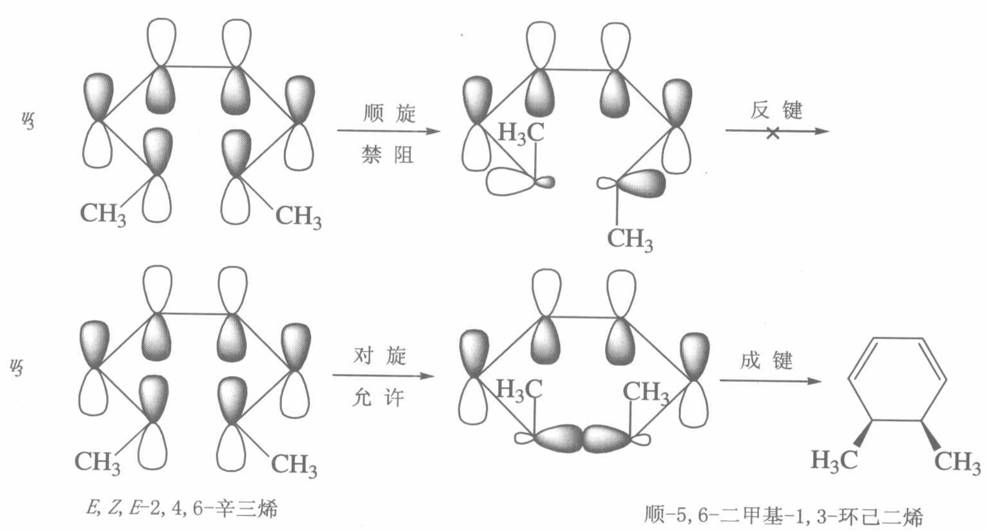


图 6-4　2, 4, 6-辛三烯的热环化：顺旋轨道对称性是禁阻的；对旋轨道对称性是允许的

从图6-4中可以看出，在共轭体系中两个末端双键的 p 轨道顺旋的结果使两个相同位相的 p 轨道转变成两个位相相反的 sp^3 杂化轨道（轨道对称性不守恒），导致体系的总能量增高，在共轭体系中两个末端双键碳原子之间不能成键；而对旋（一个按顺时针，另一个按反时针）的结果则使共轭体系中两个末端双键的相同位相的 p 轨道转变成位相一致的两个 sp^3 杂化轨道（符合轨道对称守恒原理），导致体系的能量降低，可以形成稳定的 σ 键而闭环，其中两个甲基是顺式的。因此，2,4,6-辛三烯的热电环化反应是通过对旋进行的，即对旋是轨道对称性允许的，而顺旋则是轨道对称性禁阻的。当2,4,6-辛三烯光照环化时，由于光化学能使处于基态的部分2,4,6-辛三烯分子的电子构型发生变化，即2,4,6-辛三烯吸收了光量子后，一个电子从基态的HOMO（即 ψ_3）跃迁到高一级的能级即邻近的LUMO（ψ_4）上去，此时HOMO便不是 ψ_3 而是 ψ_4（激发态）了。因为 ψ_4 的对称性（A）与 ψ_3 中的 C_2 和 C_7 的对称性（S）正好相反，即 C_2 和 C_7 的 p 轨道位相相反，所以根据对称守恒原理，光照条件下顺旋是允许的，对旋是禁阻的，导致反式异构体的生成，如图6-5所示。

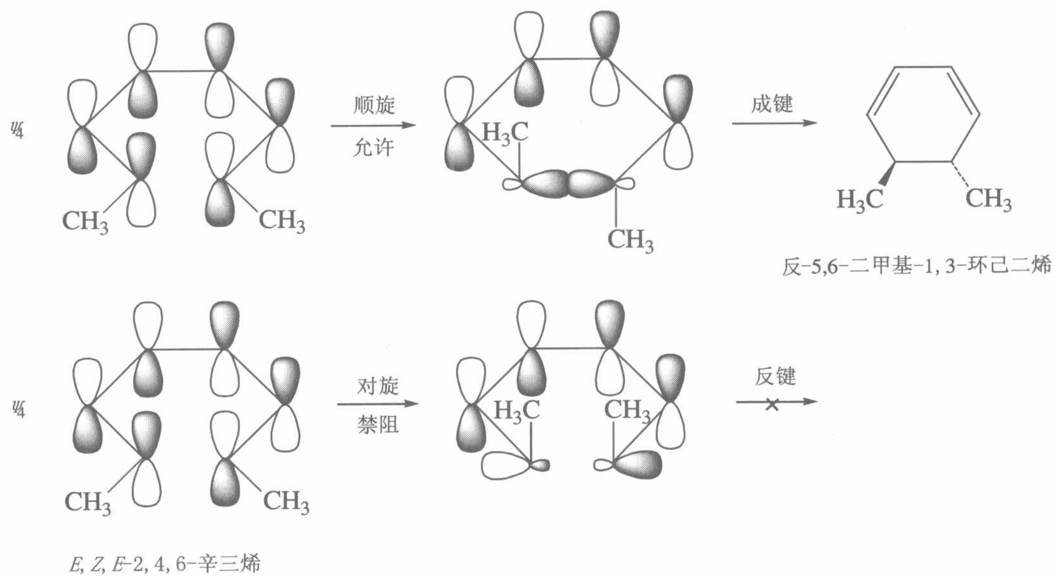
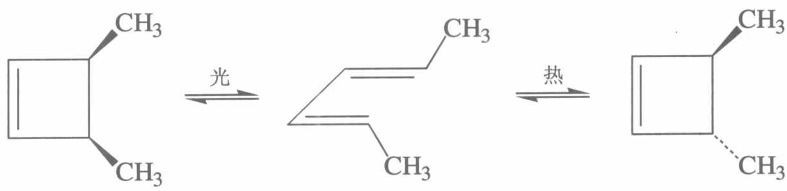


图 6-5　2,4,6　辛三烯的光照环化：顺旋轨道对称性是允许的；对旋轨道对称性是禁阻的

6.3.2　[4*n*] π 电子体系的电环化反应

用同样的方法处理2,4-己二烯的电环化反应，其立体化学相互关系与2,4,6-辛三烯有相反的结果，即反, 反-2,4-己二烯热环化生成反-3,4-二甲基环丁烯，光环化则生成顺-3,4-二甲基环丁烯异构体：



在热反应中，ψ_2为HOMO（见图6-2），由于共轭体系末端p轨道的位相相反，所以顺旋是轨道对称性允许的，在C_2和C_5间可以形成σ键，对旋是轨道对称性禁阻的，在C_2和C_5间不能形成σ键，如图6-6所示。

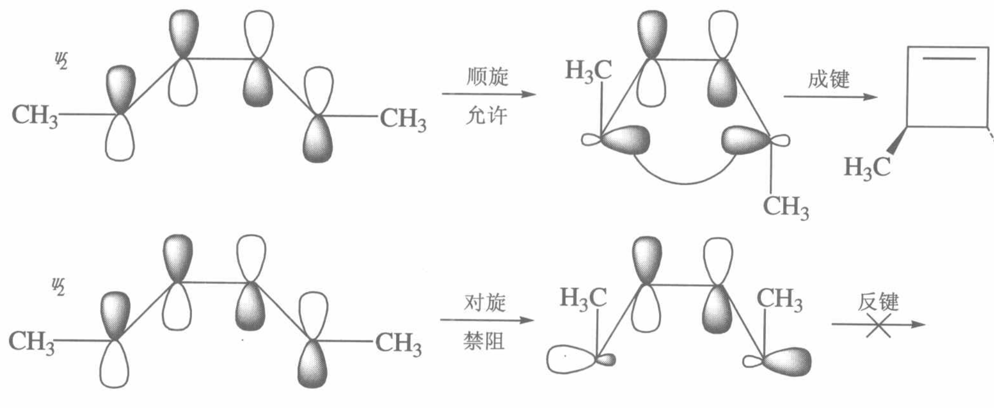


图6-6 2,4-己二烯的热环化：顺旋轨道对称性是允许的；对旋轨道对称性是禁阻的

但在光化时，原来的ψ_3（基态的）变成了HOMO（$\pi\rightarrow\pi^*$），此时顺旋是禁阻的，对旋是允许的（见图6-7）。

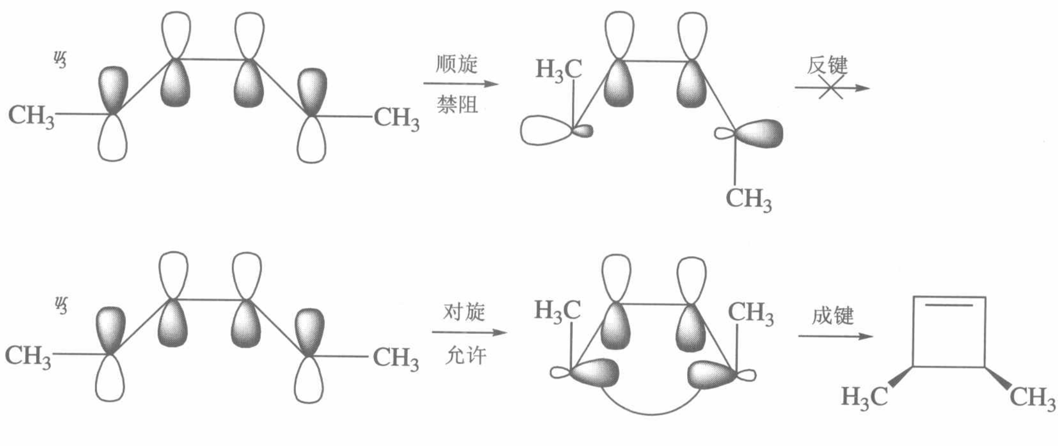


图 6-7 2,4-己二烯的光环化：顺旋轨道对称性是禁阻的；对旋轨道对称性是允许的

6.3.3 [4*n*] 和 [4*n*+2] π电子体系的开环反应

根据基元反应的可逆性原理，[4*n*] 和 [4*n*+2] π电子体系的电环化反应的逆反应即电开环反应与电环化反应应有相同的历程，只是成键和断键的过程相反，因此可以把电开环反应看作是σ键对π键的环加成，其反应途径同样受两组分的前线轨道的控制，即电子转移应该在被断裂键的HOMO和LUMO间发生。例如，在3,4-二甲基环丁烯的热化学开环反应中（发生一个π键和一个σ键的断裂及两个新π键的生成），是双中心的σ键的HOMO（对*m*面是对称的）与π键（乙烯）的LUMO（对*m*面是反对称的）或π键（乙烯）的HOMO与双中心的σ键的LUMO之间的相互作用。为实现图6-8所示的轨道相同位相匹配成键，σ键的两个sp^3

轨道必须顺旋破裂，而 σ 键的两个 sp^3 轨道对旋破裂使轨道反位相重叠，导致生成反键。所以，基态3,4–二甲基环丁烯的热开环反应顺旋是对称性允许的（符合Woodward-Hoffman 规则），对旋是对称性禁阻的。

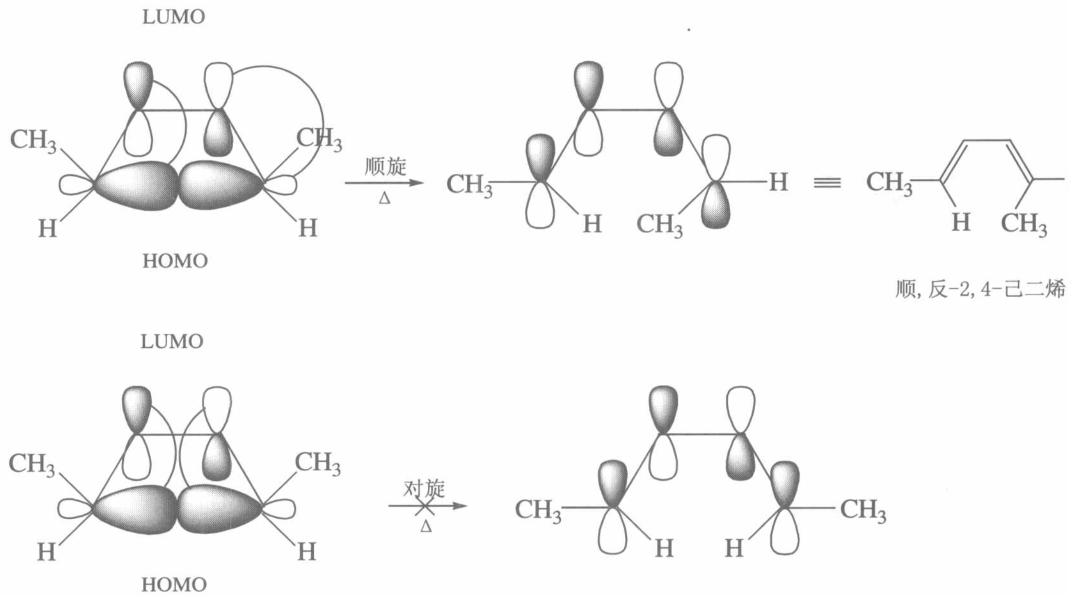


图 6-8　顺式3, 4–二甲基环丁烯的热化学开环：顺旋轨道对称性是允许的，对旋轨道对称性是禁阻的

而光化学开环，由于分子吸收了光能，假定参加反应的两组分之一例如 π 键（乙烯）中的一个电子（或 σ 键中的一个电子）被激发，原来的LUMO 变成了HOMO。依据微扰理论，它与另一组分 σ 键的LUMO（实际上是 σ 键的反键轨道）之间的相互作用最大。由于两个前线轨道对m面对称性相同（AA 型），所以对旋是对称性允许的，而顺旋则是对称性禁阻的，如图6–9 所示。

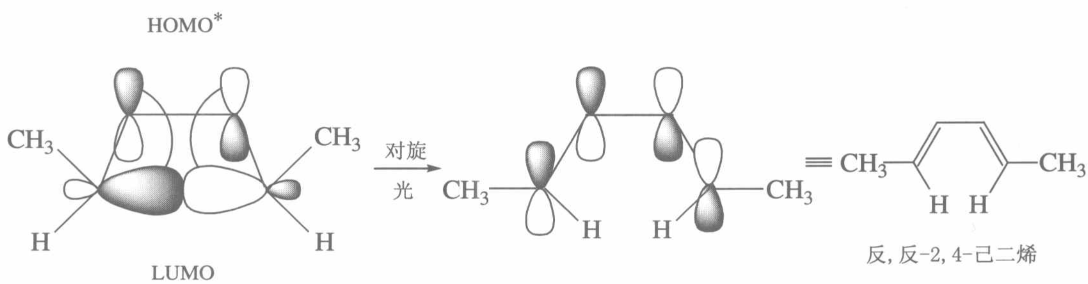


图 6-9　顺–3, 4–二甲基环丁烯的光化学开环：对旋轨道对称性是允许的；顺旋轨道对称性是禁阻的

用同一方法处理5,6–二甲基–1,3–环己二烯的开环反应，即双中心的 σ 键 的 HOMO 与 共轭 π 键（丁 二烯）的LUMO 或共轭 π 键（丁二烯）的HOMO 与双中心的 σ 键的LUMO 之间的相互作用，由于共轭 π 键（丁二烯）的前线轨道的对称性与 π 键（乙烯）的恰好相反，所

以其立体化学结果与3,4-二甲基环丁烯是不同的，所以，5,6-二甲基-1,3-环己二烯热化学开环时 σ-键的两个sp^3轨道对旋是对称性允许的，光化学开环时 σ-键的两个sp^3轨道顺旋是对称性允许的，如图6-10 所示。

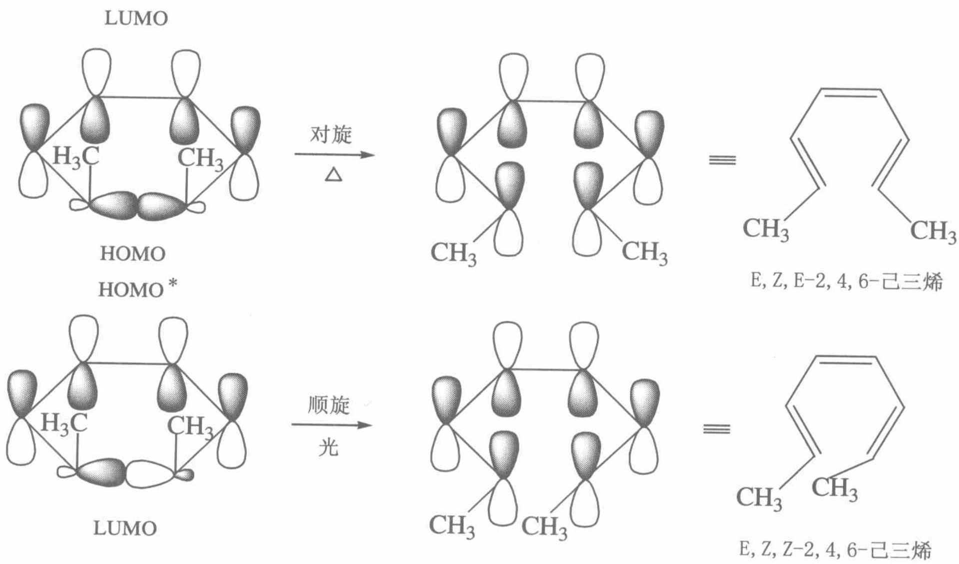
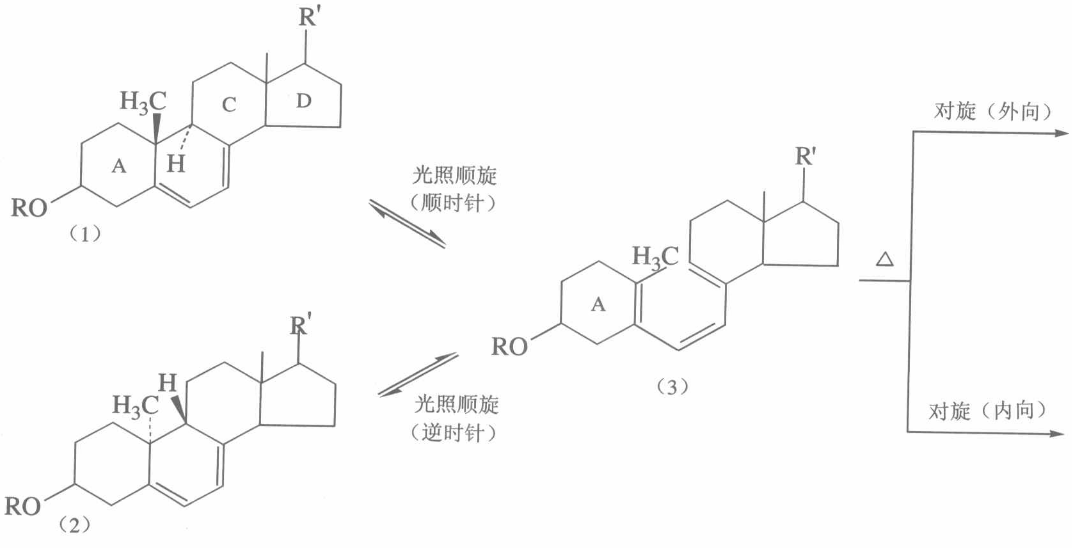


图 6-10　顺-5, 6-二甲基-1, 3-环己二烯的开环反应：热化学对旋是轨道对称性允许的；光化学顺旋是轨道对称性允许的

环化反应的逆反应也具有立体专一性。例如，图6-8 和图6-9 中的顺-3,4-二甲基环丁烯，只有热化学开环才能得到顺、反-2,4-己二烯，而在光化学反应中就不能得到相同构型的己二烯。实验证明，热电环化反应和光电环化反应之间电子状态上的差异在于参与热反应的分子处于基态，而参与光反应的分子处于激发态，上述预期的结果几乎没有例外。例如，维生素 D 领域中顺己三烯体系的对称性允许的光化学顺旋环合及其逆反应：





（4）　　（6）



（5）　　（7）

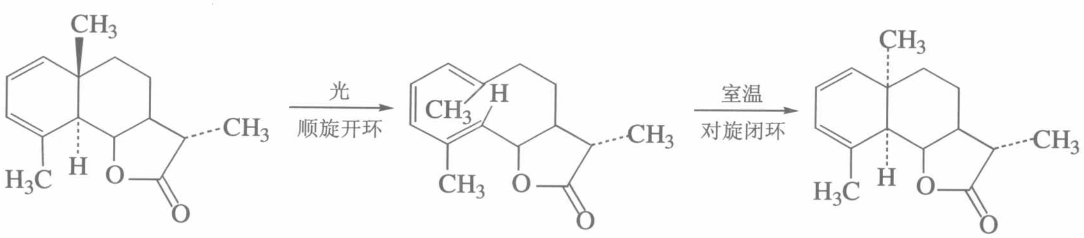
从（1）→（7）的转变全是对称性允许的，尤其是环己二烯体系（4）和（5），由于不可克服的几何因素的限制，不发生对称性允许的开环反应（开环产物的A 环或C 环中必然生成一个有张力的反式双键），而通过另外一种对称性允许过程的光异构化为（6）和（7）。

从己三烯和丁二烯的衍生物电环化反应的结果可以看出，其立体化学结果取决于开链多烯烃的HOMO 上两端碳原子p轨道的位相的对称性：$4n+2$（n=0,1,2，…）π电子体系的HOMO（ψ_3）和$4n$ π电子体系的LUMO（ψ_3）的位相都是相同的；而$4n$ π电子体系的HOMO（ψ_2）和$4n+2$ π电子体系的LUMO（ψ_4）的位相都是不同的。相同的位相导致对旋出现成键或断键，相反的位相导致顺旋出现成键或断键。热和光所导致键的运动的对立现象一般称为Woodward-Hoffmann 选择规律，见表6-2。

表6-2　电环化反应的选择规律

π 电子数	热反应（基态）	光化学反应（激发态）	涉及的前线轨道
4n	顺旋	对旋	ψ_2（HOMO）；　ψ_3（LUMO）；
4n+2	对旋	顺旋	ψ_3（HOMO）；　ψ_4（LUMO）；

由于电环化反应具有严格的立体化学专一性，因此在有机合成上具有相当大的重要性，并且在指导天然产物的半合成工作上也是卓有成效的。例如，有人巧妙地利用了分子内开环后再闭环的电环化反应合成了二氢化山道年（山道年为驱肠虫药，是一般宝塔糖中的主要成分），下述反应物与产物的差别仅在于构象的不同。



6.3.4 轨道能级相关图

上述的电环化反应是通过前线轨道理论直接利用前线轨道的图像来解释协同反应的规律，其优点是简单直观，结论一目了然。但前线轨道理论在解释周环反应时，只是考虑HOMO（及LUMO）中 π 电子的作用，而忽视了内层电子间的相互影响，这是前线轨道理论的一个缺陷。

Woodward-Hoffman 为了解释在前面叙述过的共轭多烯烃的闭环及其逆反应中的立体选择过程，以反应途径上轨道对称性的守恒性质为基础，使用了他们于1965 年以来形成的轨道能级相关图（Woodward-Hoffmann 规则）。所谓轨道能级相关图，是用分子轨道的能量变化来表示对核位置变化的曲线图。其基本思想是，“在协同反应中，轨道对称性守恒”，也就是反应物的分子轨道按对称守恒的方式转化为产物的分子轨道，即反应物和产物的分子轨道与一个共同的对称元素（例如 m面或C_2轴）的对称性相关。根据这一思想，可以绘制出一个反应物和产物的分子轨道能级之间相互关联的转化图式，即轨道能级相关图。该图以反应坐标为横轴，以轨道能量为纵轴，轨道的对称性沿着反应坐标守恒。

在绘制轨道能级相关图时，除不违背轨道对称守恒外，还必须遵循以下原则：

对称性守恒原则：反应物与产物的每对相关分子轨道对称性相同。也就是说，反应物的分子轨道与产物的分子轨道一一对应，并用相关线将一对相对应的分子轨道连接起来，即S — S，A — A。

能量相近原则：能量相近的分子轨道尽量相关联。

不相交原则：对称性相同的两条连线如S —S 线与S —S 线，或A —A 线与A —A 线不能彼此交叉（因为在相交点附近它们的对称性相同和能量相近，导致分子轨道相互排斥和总能量升高而彼此分开，使反应难于进行），但 S — S 线与 A — A 线可以彼此交叉。

例如，在丁二烯顺旋闭环生成环丁烯（或其逆过程）的协同反应中，反应物涉及丁二烯的成键 π轨道 ψ_1、 ψ_2和反键 π^*轨道 ψ_3、 ψ_4；产物涉及成键的 π轨道、反键的 π^*轨道和成键的 σ轨道、反键的 σ^*轨道（从反应物的电子组态推测出产物的电子组态）。它们在顺旋闭环过程中，丁二烯的 ψ_2（HOMO）对m面为A 型，而环丁烯的 σ轨道为S 型，即反应物与产物的轨道对称性不守恒。然而， ψ_2对C_2轴为S 型， σ轨道对C_2轴为S 型，即它们都具有C_2 轴的对称性，所以这个顺旋闭环反应是 ψ_2(S) 和 σ(S) 的轨道相关， ψ_1(A) 和 π(A) 的轨道相关。如果按照对称守恒原则、能量相近原则和不相交原则把对称性相同的轨道连接起来，便可以绘制出如图6-11 所示的轨道能级相关图。从图6-11 的轨道能级相关图可以看出，反应物丁二烯的成键 π轨道与产物环丁烯的成键轨道相关联，丁二烯的基态成键 π轨道 ψ_1、 ψ_2中的电子可以转入产物环丁烯的成键 σ轨道和成键 π轨道中，即反应物的成键轨道转变成对称性相同的产物的成键轨道。这说明处于基态的反应物可以直接转化为处于基态的产物。由于这样的反应途径需要的活化能较低，故在加热的条件下反应就能进行，即热化学丁二烯顺旋闭环是对称允许的反应。当然，在反键轨道中也存在类似的关联。

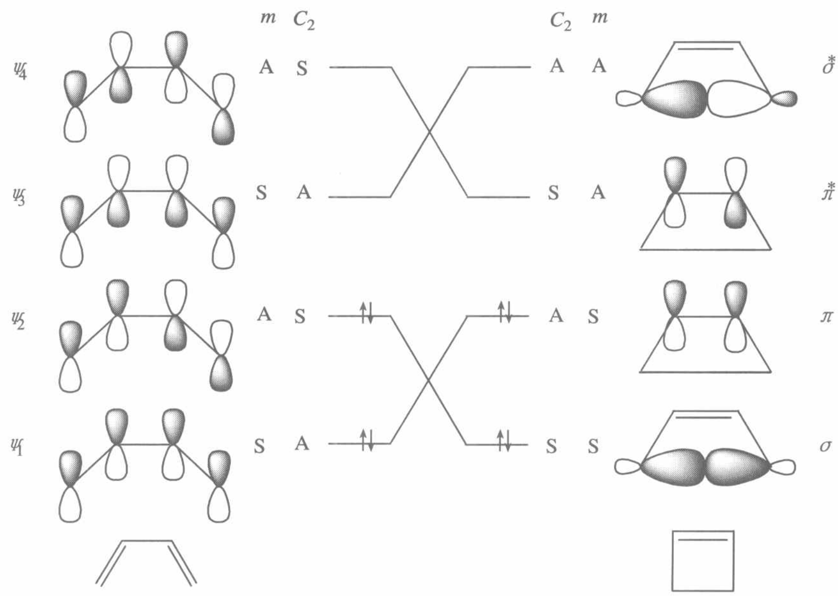


图 6-11　丁二烯 $\underset{\text{热}}{\xrightleftharpoons{\text{顺旋}(C_2)}}$ 环丁烯的电环化反应的分子轨道能级相关图

在丁二烯的对旋闭环反应中，m面是对反应物和产物的分子轨道都有效的对称元素，故丁二烯的基态成键 π 轨道 ψ_1与环丁烯基态的成键 σ 轨道相关联，丁二烯的基态成键 π 轨道 ψ_2与环丁烯的反键 π^*轨道相关联，如图6-12 所示。

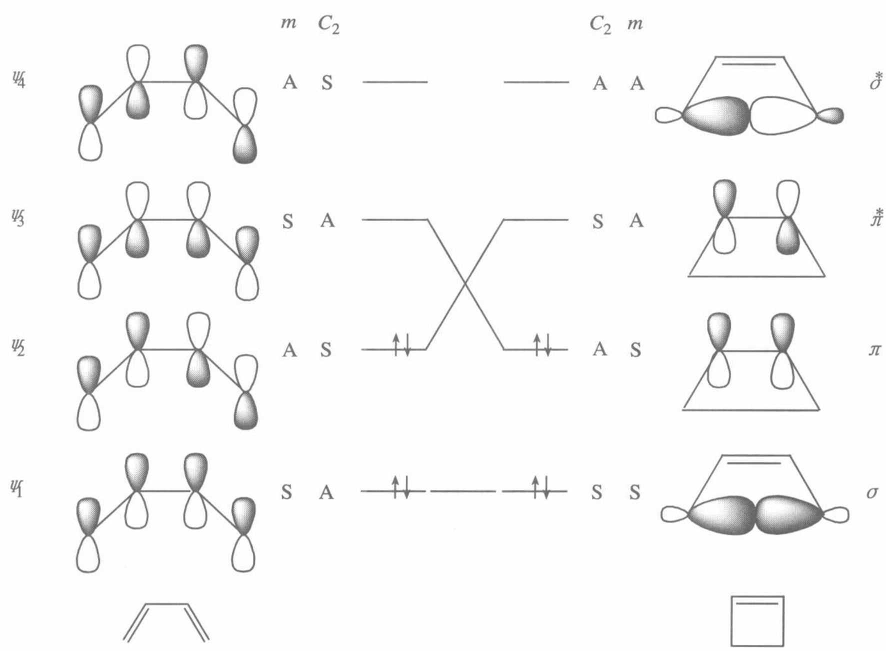


图 6-12　丁二烯 $\underset{\text{光}}{\xrightleftharpoons{\text{对旋}(m)}}$ 环丁烯的电环化反应的分子轨道能级相关图

由于环丁烯的反键 π^*轨道的能量较高，因而在加热的条件下，处于基态的丁二烯不能进行对旋闭环反应。但是，丁二烯的反键 π^*轨道 ψ_3与环丁烯的成键 π轨道相关联，这就需要丁二烯的成键 π轨道 ψ_2上的两个电子激发到 ψ_3上去，然后再转入环丁烯的 π轨道中。而这一激发能的获得，要在光照条件下才能实现，所以在光照条件下丁二烯可以进行对旋闭环反应，即光化学丁二烯对旋闭环是对称性允许的反应。

对己三烯的电环化反应，同样可以绘制出其轨道能级相关图，并判断协同反应在不同条件下进行的方式。但所得的结论，恰好与丁二烯的相反，即顺旋闭环在加热的条件下是对称性禁阻的，在光照条件下是对称性允许的；而对旋闭环则在加热条件下是对称性允许的，在光照条件下却是对称性禁阻的，如图6-13 所示。

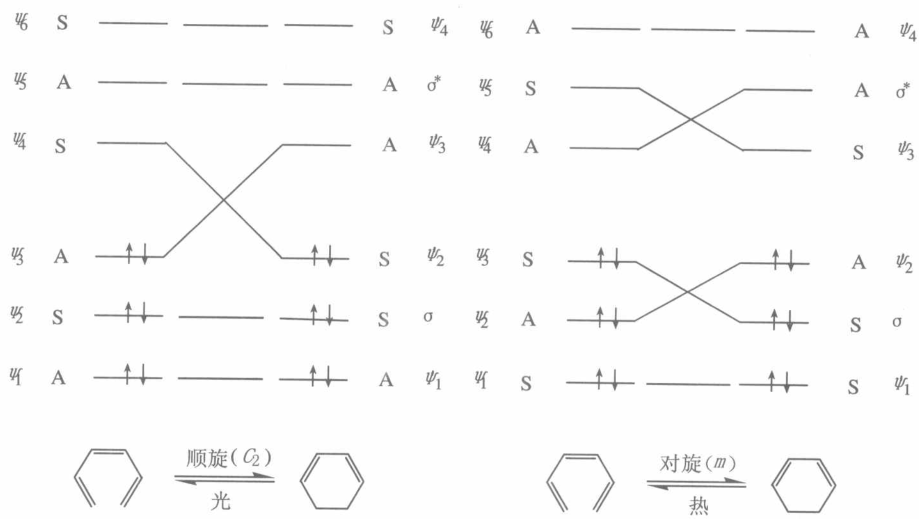


图 6-13 己三烯 ⇌ 环己 二烯的电环化反应的分子轨道能级相关图

6.4 环加成反应

6.4.1 环加成反应选择规律

前线轨道理论认为，属于加热引起的双分子环加成反应（或其逆过程），是一个 π电子组分的HOMO 与另一个 π电子组分的LUMO 相同位相相互作用（重叠）的结果。例如，在最简单的Diels-Alder 反应，即丁二烯与乙烯的环加成反应中，发生新键的生成和旧键的破裂，依据前线轨道理论，这一过程将是电子从丁二烯的HOMO 流向乙烯的LUMO，或从乙烯的HOMO 流向丁二烯的LUMO，而只有两个相互作用的前线轨道的能量相近和对称性匹配（即位相相同）的情况下，才能重叠成键。由于丁二烯的HOMO 和乙烯的LUMO 的能级差与乙烯的HOMO 和丁二烯的LUMO 的能级差没有显著的差别 [见图6-20（A）]，并且丁二烯的HOMO（ψ_2）与乙烯的LUMO（π^*）或丁二烯的LUMO（ψ_3）与乙烯的HOMO（π）都具

有相同的对称性，即对 m面都是反对称的或都是对称的，在加热条件下（基态时）可以发生同面-同面，即[4s+2s] 相互作用（电子从一个分子的HOMO 流入另一个分子的LUMO）形成两个 σ键，并使体系的能量降低，因此反应符合轨道对称性守恒原理，是对称性允许的，可以按协同加成的途径进行反应，如图6-14 所示。

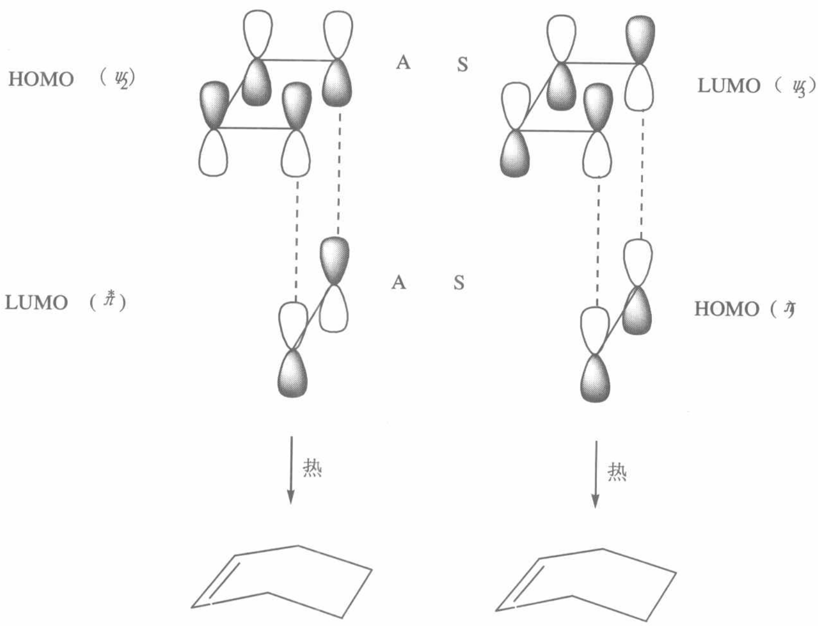


图 6-14 丁二烯与乙烯的热反应环加成，HOMO和LUMO之间的作用是对称性允许的

然而，在光作用下的Diels-Alder 反应都是禁阻的，因为处于激发态的丁二烯分子的HOMO（ψ_3）和基态乙烯分子的LUMO（π^*）或基态的丁二烯分子的LUMO（ψ_3）与激发态的乙烯分子的HOMO（π^*）的对称性都是禁阻的，如图6-15 所示。

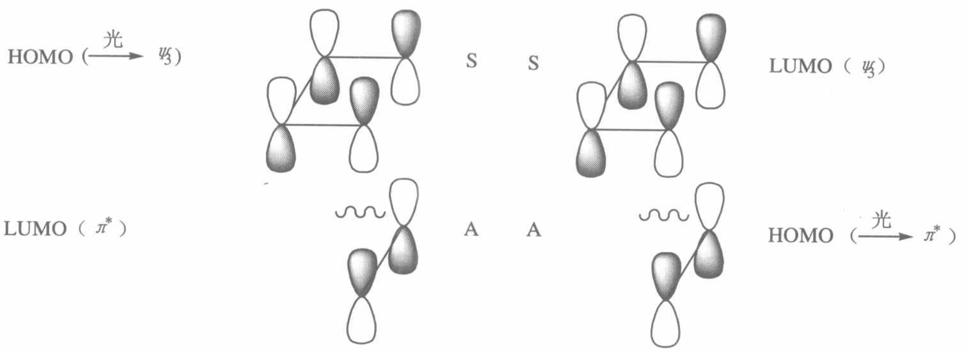


图 6-15 丁二烯与乙烯的光化学环加成，HOMO和LUMO之间的作用是对称性禁阻的

如果两个 π电子组分都是单烯，它们基态的HOMO 和LUMO 具有不同的对称性，这时前线轨道在新键之一形成的地方有一个反键相互作用，故热反应（基态）是对称性禁阻的，协同加成反应不能实现，如图6-16 所示。

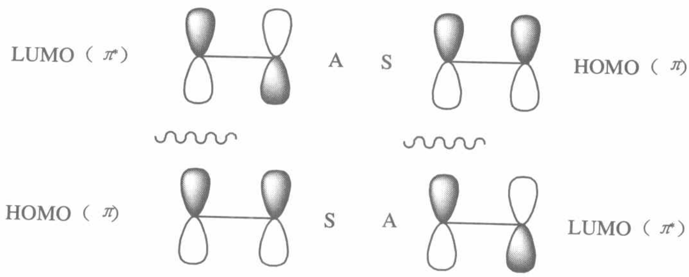


图 6-16 两个乙烯分子的热环化加成，HOMO与LUMO之间的作用是禁阻的，环加成反应不能实现

但光化学环化单烯二聚反应是对称性允许的。因为光照可使两组分之一的一个π电子从一个原来的HOMO 跃迁（激发）到LUMO，即 $\pi \rightarrow \pi^*$，于是它的LUMO（π^*）便成了HOMO，此时激发态的乙烯分子的HOMO 与基态下的乙烯分子的LUMO 对称性是允许的（见图6-17）。但这个反应不是协同反应，而是通过双游离基进行的，即光化学反应历程，因此这类反应不能在这里作进一步的讨论。

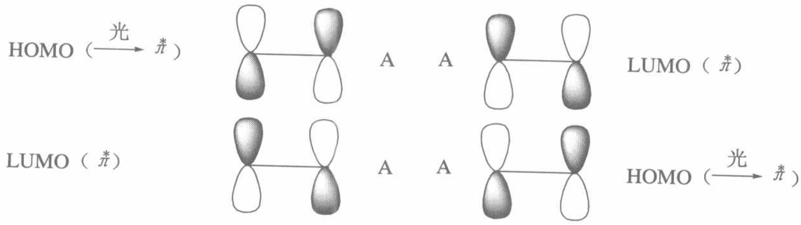


图 6-17 激发态的乙烯分子与基态的乙烯分子光化学环化，前线轨道间的作用是允许的，可以发生环加成反应

综上所述，环加成反应有两种类型，即涉及四个π电子组分和两个π电子组分的[4+2]环加成反应，例如Diels-Alder 反应，它们的HOMO 和LUMO 两端碳的*p*轨道具有相同的位相，在加热的条件下同面-同面加成符合轨道对称性守恒原理，可以相互作用形成两个σ键，但光照下对称性是禁阻的；而那些涉及[2+2] 个π电子的两个π电子组分的[2+2] 环加成反应，如单烯的二聚化，由于HOMO 和LUMO 两端碳的*p*轨道位相不同，因此在加热条件下同面-同面加成是对称性禁阻的，但在光照下同面-同面加成是对称性允许的，这个规律总结于表 6-3 中。

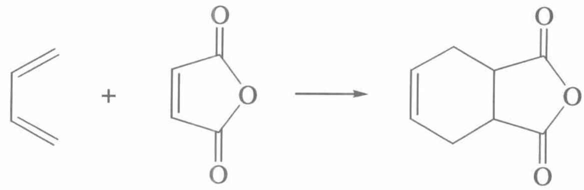
表6-3 环加成反应选择规律

π 电子数（m_1+m_2）	热反应（基态）	光化学反应（激发态）
4n+2[4+2]	允许（同面 - 同面加成）	禁 阻（同面 - 同面加成）
4n（2+2）	禁阻（同面 - 同面加成）	允许（同面 - 同面加成）

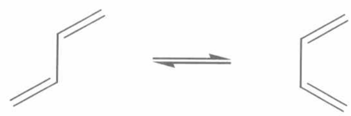
6.4.2 Diels-Alder 反应

Diels-Alder 反应是最著名的[4+2] 环加成反应。参加反应的两个组分即双烯体（4π电子

体系）与亲双烯体（2 π电子体系）在反应中消失两个 π键，同时生成两个新的 σ键。Diels-Alder 反应的典型例子是丁二烯与顺丁烯二酸酐的反应：

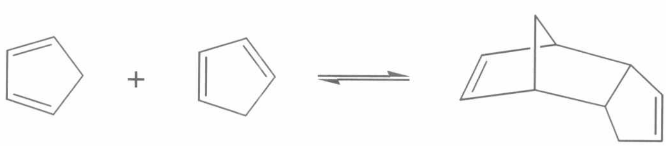


这一反应涉及亲双烯体对双烯体的1,4-加成。由于Diels-Alder 反应为协同反应（经过六元环状过渡状态），因此在许多双烯的S-反式构象体和S-顺式构像体的平衡体系中，只有较稳定的S-反式构象体转变成较不稳定的S-顺式构象体时反应才能进行。



S-反式构象体　　　　S-顺式构象体

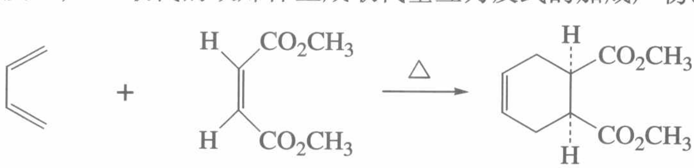
例如，锁定顺式构象的环戊二烯很活泼，在室温下就能自身加成生成三元环型二聚体，而非环型的双烯类的反应要慢得多。这是因为非环型的双烯在进行反应时需要把S-反式构象扭转，而这种扭转则需要一定的能量。

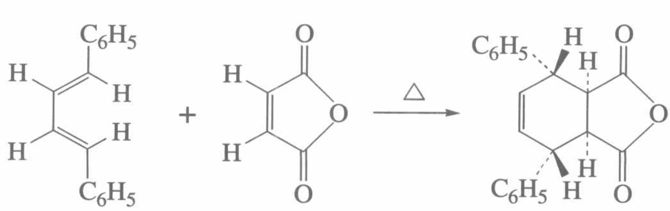


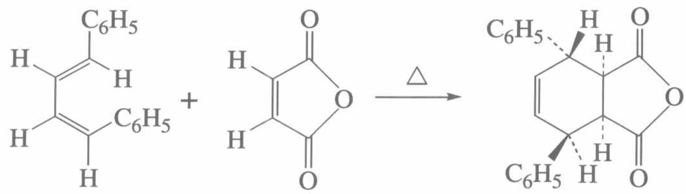
（1）Diels-Alder 反应的立体化学

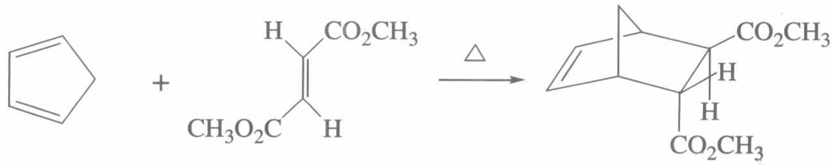
（A）顺式加成立体专一性

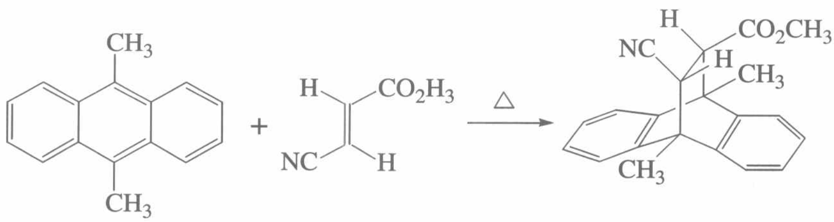
Diels-Alder 反应具有顺式加成立体专一性。也就是说，双烯体和亲双烯体取代基的相对位置在加成产物中保持不变，即顺式取代的亲双烯体生成取代基为顺式的加成产物，反式取代的亲双烯体生成取代基为反式的加成产物；反、反-1,4-取代的双烯体生成取代基互为顺式的加成产物，顺、反-1,4-二取代的双烯体生成取代基互为反式的加成产物。例如：







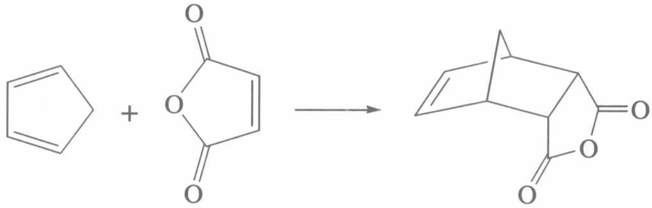


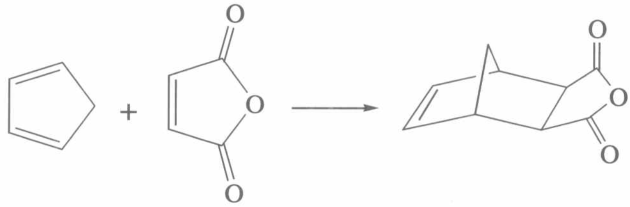


上述反应的立体化学结果，是由于双烯体与亲双烯体的前线轨道的对称性相匹配，按同面-同面而进行协同加成，导致两组分在反应中都严格地保持顺式加成立体专一性。同时，该立体化学结果也为 Diels-Alder 反应历程提供了强有力的证据。

（B）内向加成立体选择性——次级轨道效应

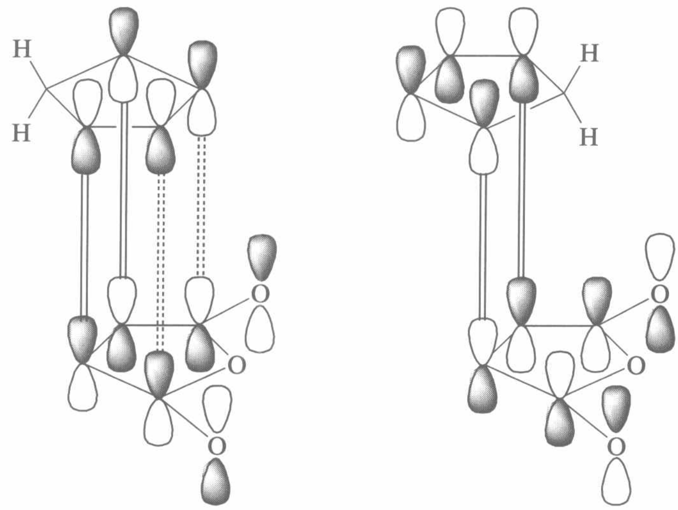
在Diels-Alder 反应中，双烯体和亲双烯体可以按两种方式发生内向（endo）加成和外向（exo）加成而形成两种不同构型，即内向构型和外向构型的产物。例如，环戊二烯与顺丁二酸酐（马来酸酐）的加成：


（内型，98.5%）


（外型，1.5%）

实验证明，在上述反应中，虽然外型加成物在热力学上更稳定一些，但实际上几乎全部生成不稳定的内型产物。这是因为在内向加成的过渡状态中，除成键的前线轨道对称性匹配

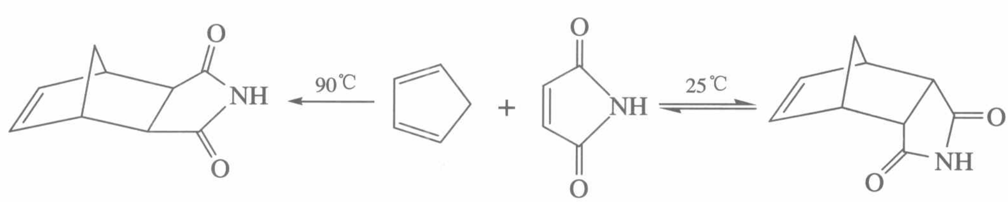
成键外，还存在对称性的不直接参与形成新键的那部分前线轨道的相互作用，即所谓的次级轨道效应（“不饱和键最大重叠原理”），使内向加成的过渡状态的能量降低，而外向加成的过渡状态却没有这样的额外稳定化作用，如图6-18 所示。



内型过渡态　　外型过渡态

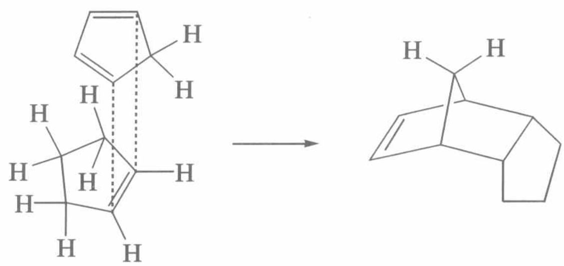
图 6-18　Diels-Alder反应的次级轨道效应（虚线表示稳定内向过渡状态的成键重叠）

因此，内向加成比外向加成反应速度快，在动力学控制的反应中总是以内型产物占优势。但在一定的温度下，内型加成产物容易分解，使得动力学控制的内型产物转化成在热力学上更稳定的外型异构体。例如，环戊二烯与顺丁烯二酰亚胺的环加成反应，在25℃时生成内向加成产物占优势的异构体（反应不可逆）；在90 ℃时，反应很快达成平衡，此时外向加成产物逐渐形成，并成为优势产物，甚至是惟一产物。

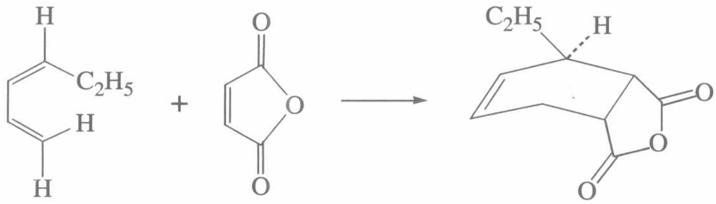


因此，内型是动力学控制产物，外型是热力学控制产物。所谓“内型”是相对于“外型”的构型而言。而“内型”是根据过渡状态来定名的，并不是从产物的结构定名的。

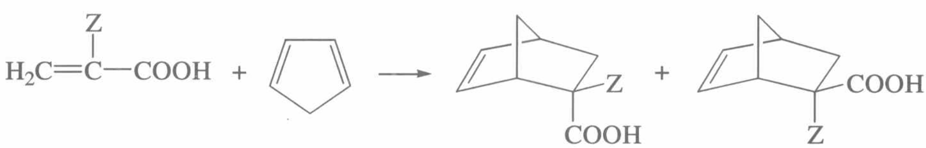
在Diels-Alder 反应中，只有双烯体与含有活泼基 π 键的亲双烯体在反应过渡状态中才存在次级轨道效应（对立体化学结果具有重要的控制作用）。像环戊二烯类与环戊烯、降冰片烯和环丙烯等一元烯烃的内向优先加成，其立体选择性是由环戊二烯的亚甲基氢和一元烯烃的取代基之间的空间排斥作用造成的：



线性双烯体与环状亲双烯体的加成反应一般符合内向加成规则。例如，顺-1-乙基-1,3-丁二烯与顺丁烯二酸酐的加成，得到乙基与酸酐基处于反式的内型产物：



在线性的亲双烯体对环戊二烯的加成反应中，并不完全服从内向加成规则，其内向加成产物和外向加成产物的组成可能依赖于亲双烯体的结构（如取代基的电子效应和空间效应等）和反应条件（如溶剂的极性、催化剂的性质和反应温度等）。例如：



Z	内型COOH（%）	外型COOH（%）
H	75	25
CH_3	35	65
C_2H_5	—	100
C_6H_5	60	40
Br	30	70

在上述例子中，若在不同的溶剂中或在Lewis 酸存在下进行反应，其内型产物的比例随溶剂的极性的增加和Lewis 酸的存在而明显增加。这是因为Lewis 酸与亲双烯体中的羰基的非键发生络合配位，使亲双烯体的前线轨道能量降低和改变原子轨道系数分布（使羰基碳原子的系数增加，导致次级轨道之间相互作用增大），从而减小双烯体的HOMO 和亲双烯的

LUMO 的能量差（同时亲双烯体的HOMO 和双烯体的LUMO 之间的能量差增大），其作用结果有利于反应过渡状态的稳定和加速反应的进行。例如，丁二烯与丙烯酸甲酯反应的催化效应，如图6-19 所示。

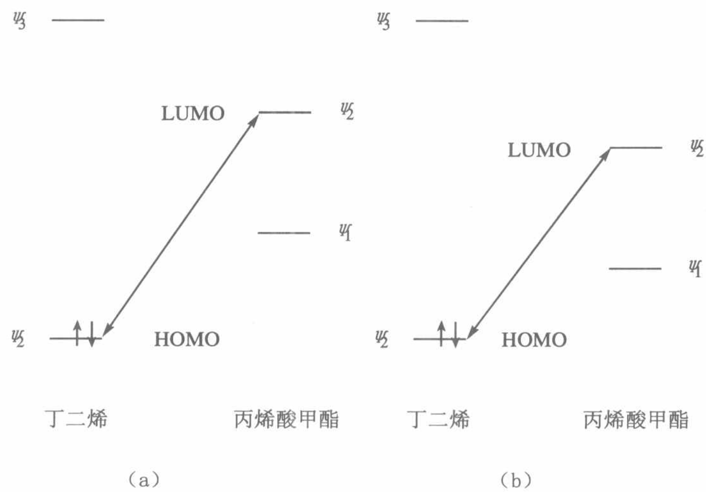
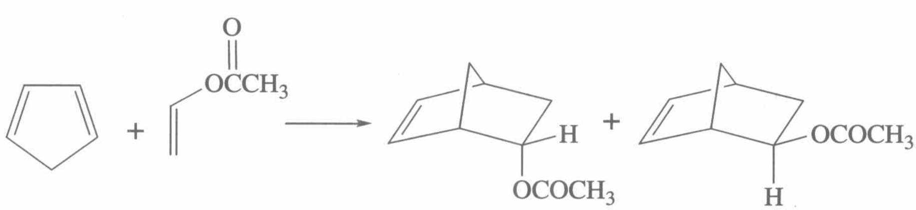


图6-19　Lewwis 酸对于丁二烯和丙烯酸甲酯的前线轨道之间的催化剂效应
（a）非催化反应；（b）催化反应

如果使用环戊二烯类的双烯体与不键连活泼基 π 键的线性亲双烯体加成，则内向加成产物不能优先生成：



（2）Diels-Alder 反应的活泼性和区域选择性

（A）活泼性

实验结果表明，取代基的电子效应及空间效应对Diels-Alder 反应的活泼性具有显著的影响（见表6-4 和表6-5）。在正常的Diels-Alder 反应中，由于是一个双烯体的HOMO（富电子的）和一个亲双烯体的LUMO（缺电子的）之间的相互作用，所以它们的前线轨道能量差越小，重叠越好，反应就越容易发生。因此，当双烯体上键连供电子取代基[如—$N(CH_3)_2$、—OCH_3、—CH_3等，使HOMO 能量升高] 或亲双烯体上键连吸电子取代基（如—CO —、—COOR 、—C ≡N 和—NO_2等，使LUMO 能量降低）时，有利于两个前线轨道的能量更为接近[此时HOMO-LUMO 间的能级差比未取代时要小，见图6-20（A）和（B）] 和促进电子从 HOMO 流向 LUMO，从而提高反应的活泼性，加速反应的进行。

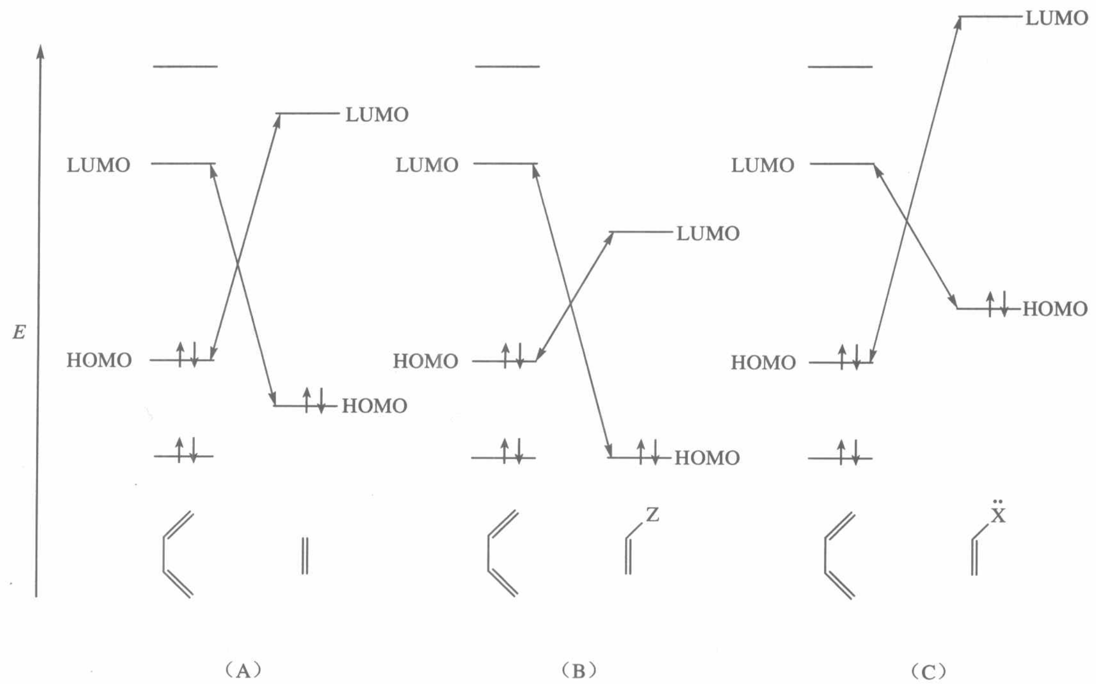


图6-20　Diels-Alder反应的前线轨道相互作用

如果两组分间的这种互补性越强，则其反应活性越大。亲双烯体上缺乏吸电子基的，使反应进行非常困难。例如：

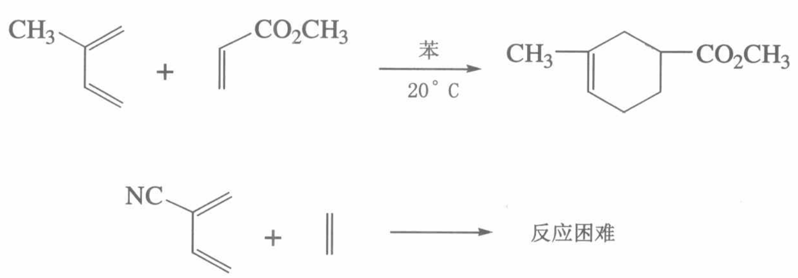


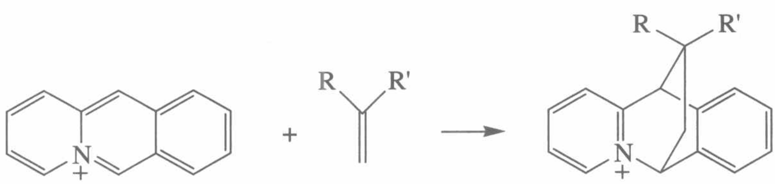
表6-4　环戊二烯与亲双烯体的反应速率

亲　双　烯　体	10^5k（20 ℃，二氧六环）
四氰基乙烯	43000000
三氰基乙烯	483000
1,1 - 二氰基乙烯	45000
丙烯腈	1.04
反 - 丁烯二酸二甲酯	74.20

表 6-5 某些双烯与马来酸酐的反应速率

双 烯	10^5k（30 ℃，二氧六环）
2-氯丁二烯	0.69
丁二烯	6.83
2-甲基丁二烯	15.40
2,3-二甲基丁二烯	33.60
2-苯基丁二烯	60.90
2-甲氧基丁二烯	84.10

另一方面，如果双烯体上键连吸电子基（使其HOMO 和LUMO 的能量降低），而亲双烯体上键连带有未共用电子对的杂原子取代基（使其HOMO 和LUMO 的能量升高），则反应[倒转型的Diels-Alder 反应，见图6-20（A）] 可能在富电子的亲双烯体的HOMO 与缺电子的双烯体的LUMO 之间发生反应（双稀体E_{LUMO}- 亲双烯体E_{HOMO} < 双烯体E_{HOMO} - 亲双烯体 E_{LUMO}），反应活性也将增加，例如：

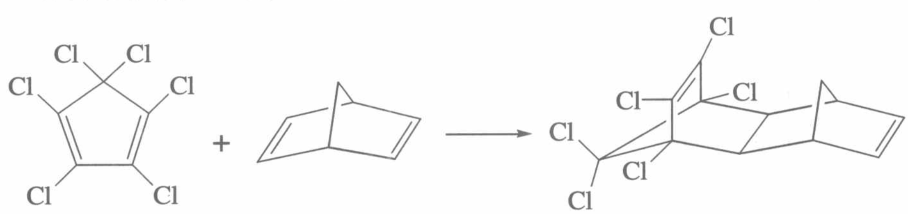


a R = R' = OEt 75%, 25℃反应4分钟

b R = CH_2OH，R' = H 75%, 100℃反应257分钟

c R = CN，R' = H 75%, 100℃反应1080分钟

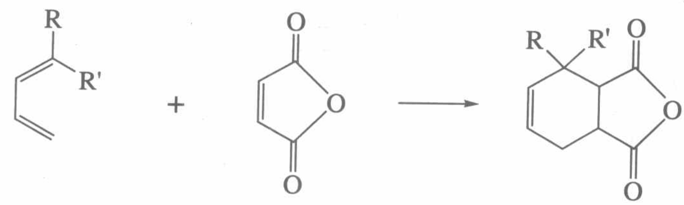
因此，反应时对电子的要求是由亲双烯体的 HOMO 流向双烯体的 LUMO，其基本特点是两个组分有互补的电子特性。尽管这种类型的反应在合成上有一定的应用，但反应实例极少。



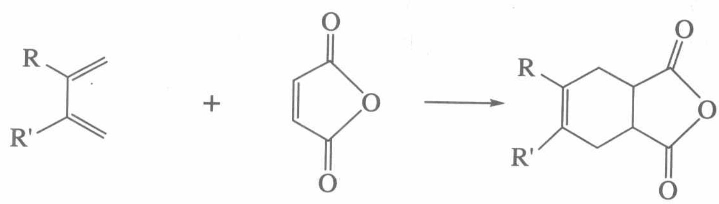
六氯环戊二烯　　　　杀虫剂艾氏剂（Aldrin）

此外，取代基的空间效应也明显影响Diels-Alder 反应的活性。例如，阻碍双烯体成*S*-顺式构象的取代基，则使反应难于进行：





R	R'	$K_{相对}$
H	H	1
CH_3	H	4.2
H	CH_3	0.4
H	$(CH_3)_3C$	0.05

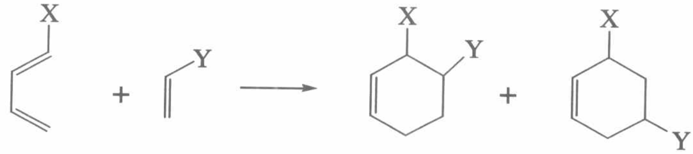


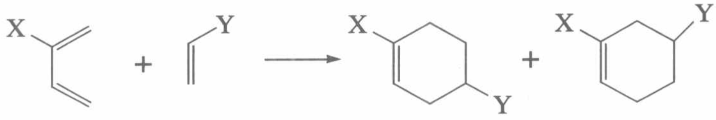
R	R'	$K_{相对}$	
H	H	1	
CH_3	CH_3	10	
H	$(CH_3)_3C$	27	（叔丁基使*s*–顺式构象比*s*–反式更稳定）
$(CH_3)_3C$	$(CH_3)_3C$	不反应	（两个庞大的叔丁基的位阻效应使分子不能采取必需的平面*s*–顺式构象）

同样，取代基的空间效应也明显地影响亲双烯体的加成产物，其产率随亲双烯体分子中α–位取代基的引入而降低。例如，它们与甲基顺丁烯二酸酐反应时，要比顺丁烯二酸酐反应需要更苛刻的条件。

（B）区域（定向）选择性（regiosele ctivity）

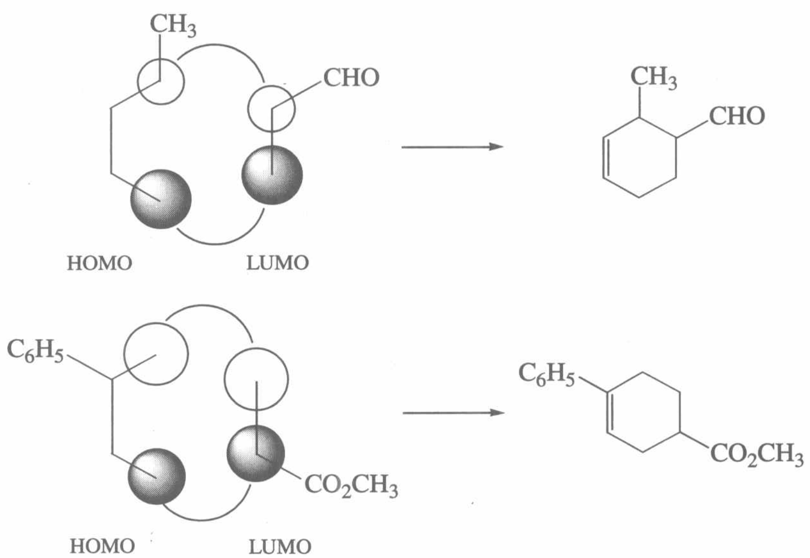
在Dies-Alder 反应中，具有供电子取代基的双烯体和具有吸电子基的亲双烯体的加成可以有两种不同的取向（方式），导致生成两种构型的异构体，但常常有一种异体为主要产物。在多数情况下，1–取代的双烯体有利于邻位异构体的生成，而2–取代的双烯体则对位异构体产物占优势。例如：



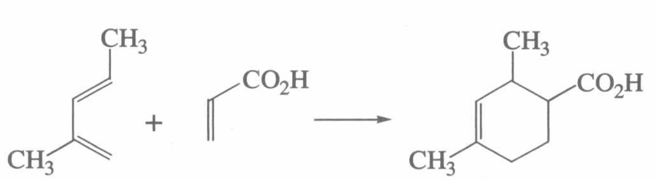


X = 供电子基；Y = 吸电子基

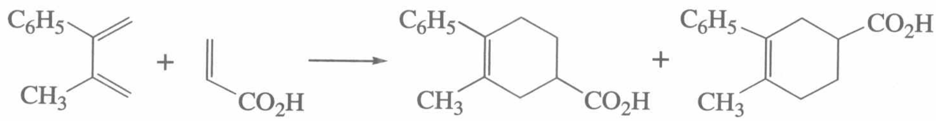
这种选择性称为区域（定向）选择性。这是因为Diels-Alder 反应的过渡状态是双烯体的HOMO 和亲双烯体的LUMO 之间的相互作用，所以不对称双稀体和不对称亲双烯体（其HOMO 和LUMO 也是不对称的）反应所得产物的取向主要取决于所涉及的π体系末端原子的轨道系数[即电荷密度分布（伸展程度）]。根据Hock 定向性规则，在过渡状态中，轨道系数大的末端原子优先相互作用成键（使轨道重叠较好）。由于1-位上具有供电子取代基的双烯体的HOMO 偏向4-位上有较大的系数[即较大的电荷密度（负电荷）]，而在1-位上有吸电子取代基的亲双烯体的LUMO 偏向2-位上也有较大的系数[电荷密度（正电荷）]，所以根据反应活性微扰理论的GP 方程式，双烯体和亲双烯体的前线轨道系数大的原子间、前线轨道系数小的原子间相互作用具有更大的共价项稳定化能（使轨道重叠较好），故当两组分相互作用时生成的主要产物是邻位异构体；当双烯体的2-位有供电子取代基时，由于HOMO 的轨道系数在1-位处大，故生成的主要产物是对位异构体。



在1,3-二取代的双烯体中，取代基的直接影响是叠加的。例如，1,3-二甲基丁二烯与丙烯酸的反应，几乎只生成2,4-二甲基环己烯甲酸：

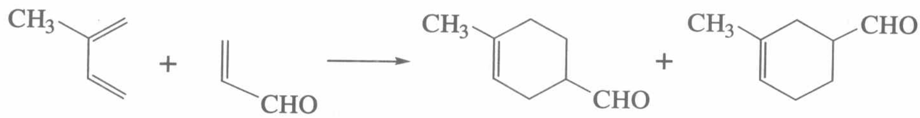


然而，两种取代基的性质不同，其影响也不同，而且与它们在双烯体上的位置有关。一般在1-位上的取代基比在2-位上的取代基有较明显的影响，2、3-位上的取代基取决于它们的性质。例如，2-甲基-3-苯基丁二烯与丙烯酸的反应，主要生成3-甲基-4-苯基环已烯甲酸：



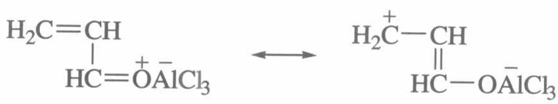
（主要）　　（少量）

此外，催化剂、溶剂和温度等对上述区域选择性也有一定的影响。例如，Lewis 酸可以明显地影响加成产物的相对量：

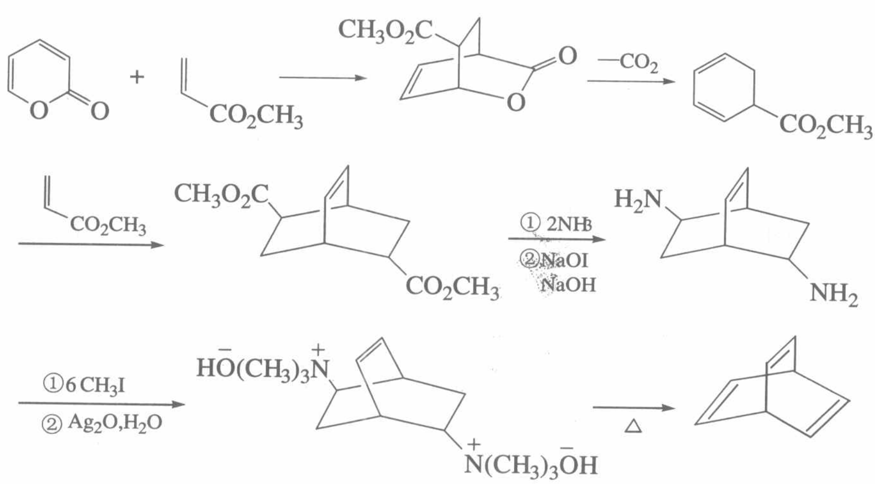


甲苯	120 ℃	无催化剂	59%	41%
苯	25 ℃	$SnCl_4$	96%	40%

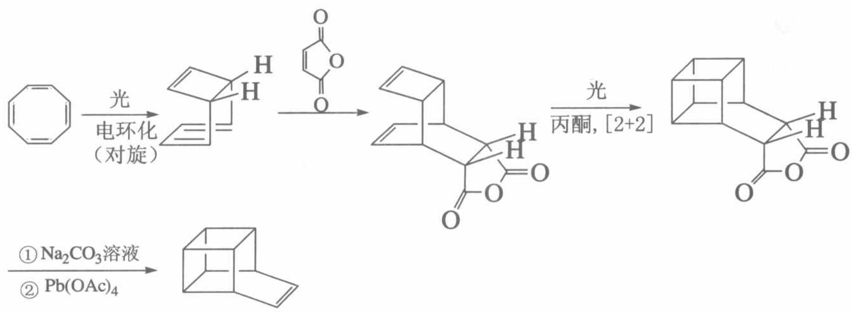
Lewis 酸（特别是$AlCl_3$）的催化效应是使亲双烯体更加缺少电子，并且导致2-位碳原子的轨道系数增大，从而有利于对位产物的生成。反应仍然是高度立体专一的协同反应。



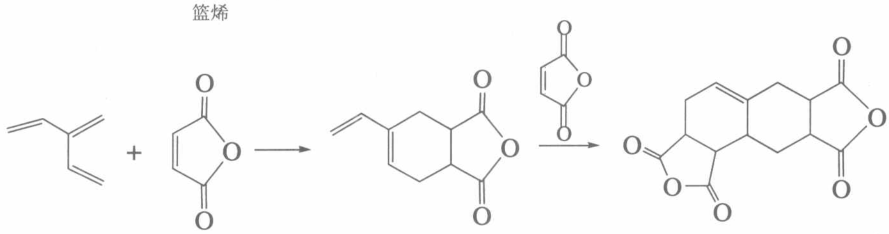
Diels-Alder 反应是[4+2] 环加成中的重要反应。由于在分子内、分子间均可以进行，并且反应具有高度的顺式加成立体专一性和内向加成选择性及区域选择性，因此对于特殊结构的化合物和天然产物的合成以及杂环化合物的合成具有重要的意义。例如：

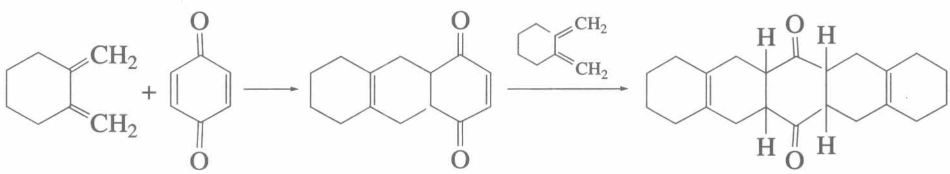


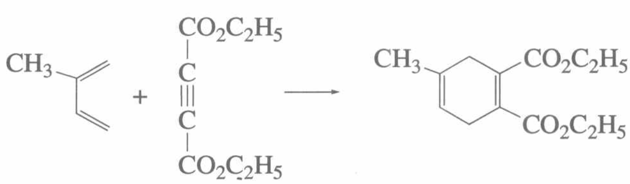
桶烯（barrelene）

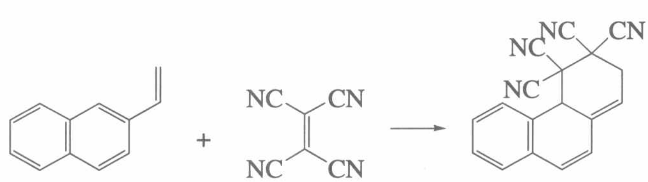


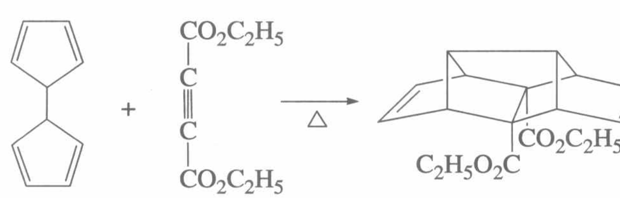
篮烯







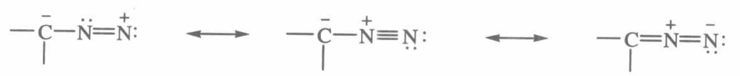
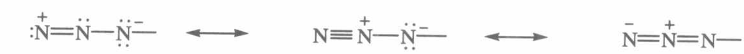
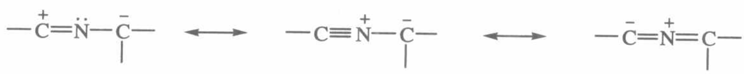
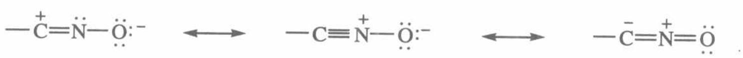


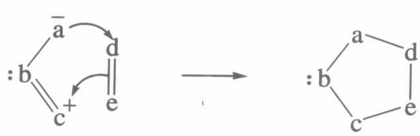


6.4.3 1,3−偶极 [3+2] 环加成

1,3−偶极化合物（见表6−6）是一个至少含有一个杂原子的3 原子4 π电子的共轭体系，即4 个 π电子离域在3 个原子上（Π_3^4），其电荷按1,3−分离为正负两极。由于1,3−偶极体系与烯丙基负离子是等电子的，所以它们的HOMO 为 ψ_2，LUMO 为 ψ_3（见图6−23），可以与2 π电子体系的亲偶极体（烯或炔及其它叁键基团如亚胺C═N 的键等）的LUMO 或HOMO 相互作用发生[3+2] 环加成反应，生成五元杂环化合物，这一类型的加成反应称为1,3−偶 极环加成。

表6−6　某些偶极体结构

结构	名称
	重氮化物
	叠氮化物
	腈　盐
	腈氧化物
	腈 亚 胺
	氧化亚氮
	氧化偶氮物
	硝基化物
	臭　氧



1,3−偶极环加成反应是经过五元环状过渡状态进行的4n+2 π电子的周环反应。在过渡状态中，5 个2p原子轨道中有6 个 π电子，和环戊二烯负离子是等共轭的，例如叠氮化物与烯类在基态（即在加热下）的环加成过渡状态，如图6−21 所示。

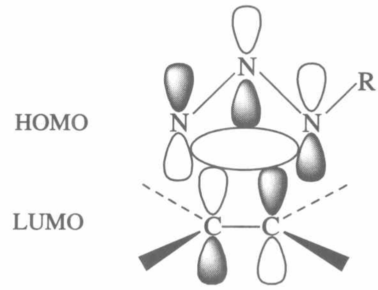
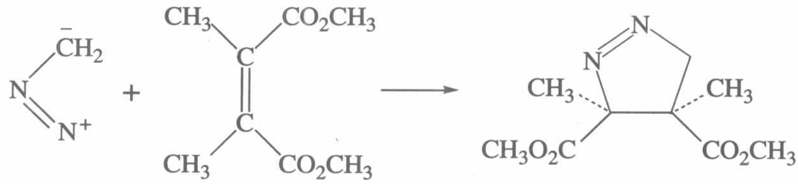
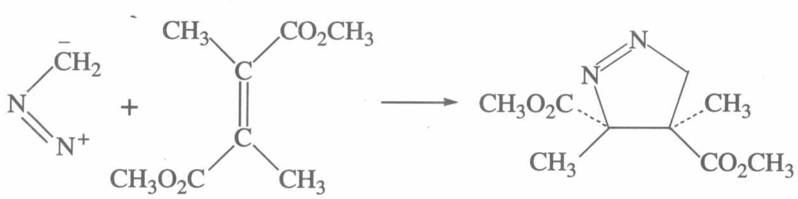


图 6-21　1,3-偶极环加成的过渡状态

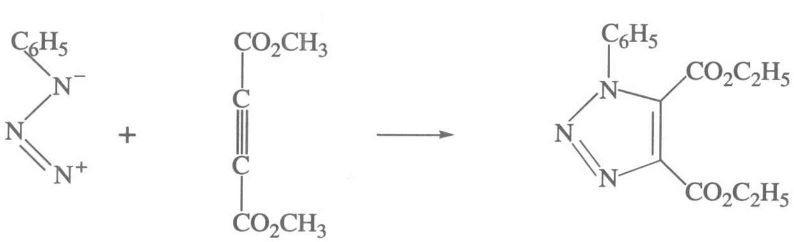
在上述过渡状态中，两组分以相平行的平面相互接近，然而，2*p*轨道不是共平面排列的，但它们位于一个闭合环上。

1,3- 偶极环加成与Diels-Alder 反应一样，也可以发生逆向反应和具有顺式加成立体专一性（即亲偶极体中取代基的立体化学在加成产物中保持不变），例如：





吡唑啉酮



1,3-偶极环加成反应虽然是协同反应，但新生成的两个 σ 键并不是同时产生的。例如，在重氮甲烷与乙烯的偶极环加成反应中，重氮甲烷的HOMO 轨道系数较大的碳原子（由于氮的电负性较大，电子向末端氮原子极化）上的键比末端氮原子上的键较早生成，即C —C 键比C —N 键较早生成，如图6-22 所示。

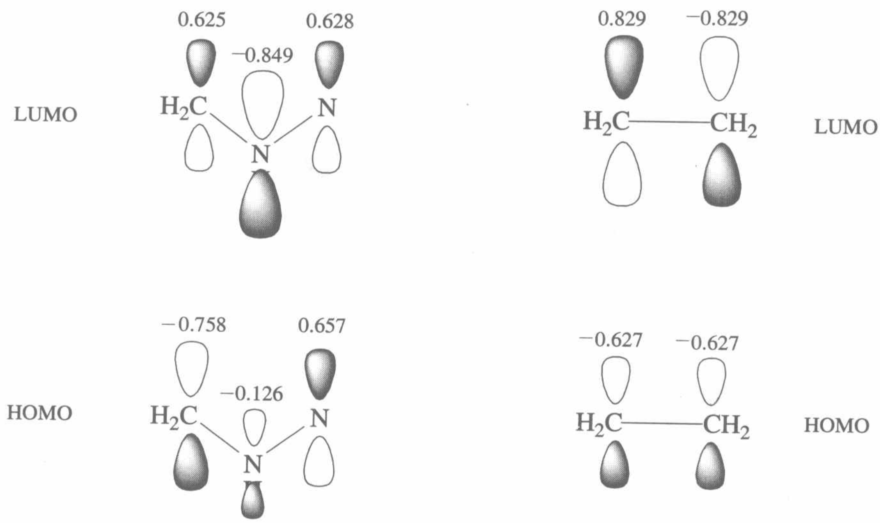
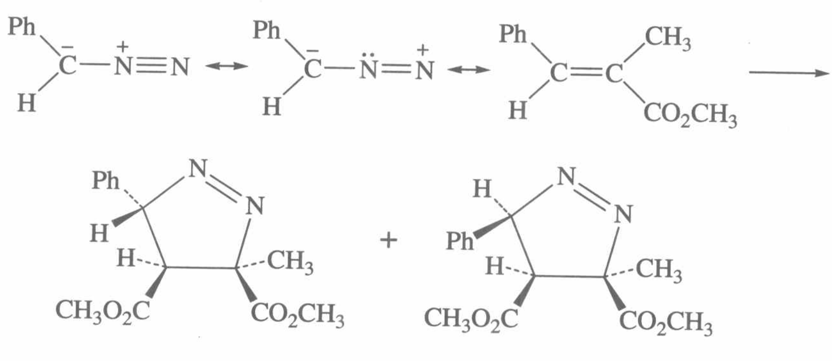


图 6-22 重氮甲烷与乙烯的HOMO和LUMO

当顺式加成可以按不同的方式进行时，往往生成两种异构体的混合物；当不对称的1,3-偶极体与不对称的亲偶极体加成时，其加成取向受控于1,3-偶极体的HOMO 和亲偶极体的LUMO 的系数（或受取代基的电子效应支配），例如：

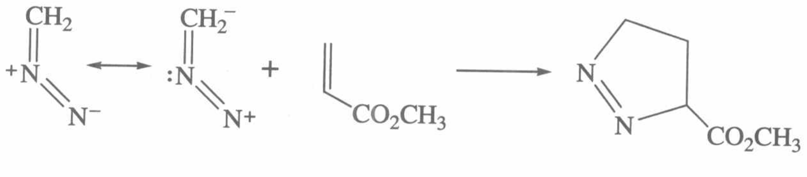


反 式

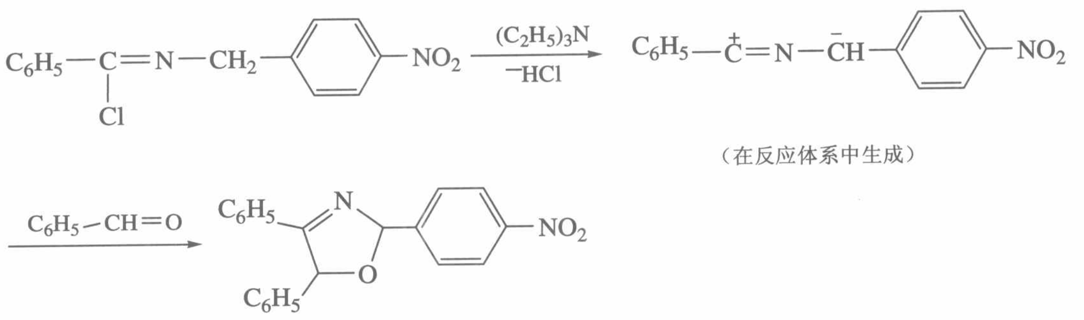
（苯基与两个甲酸酯在异侧）

顺 式

（苯基与两个甲酸酯在同侧）

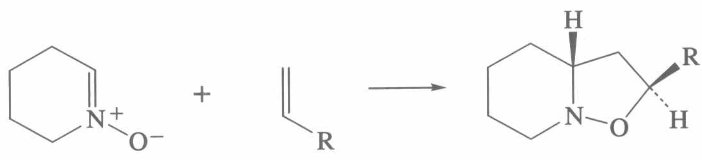


但上述情况也有例外，即加成的取向与预期的相反。例如：



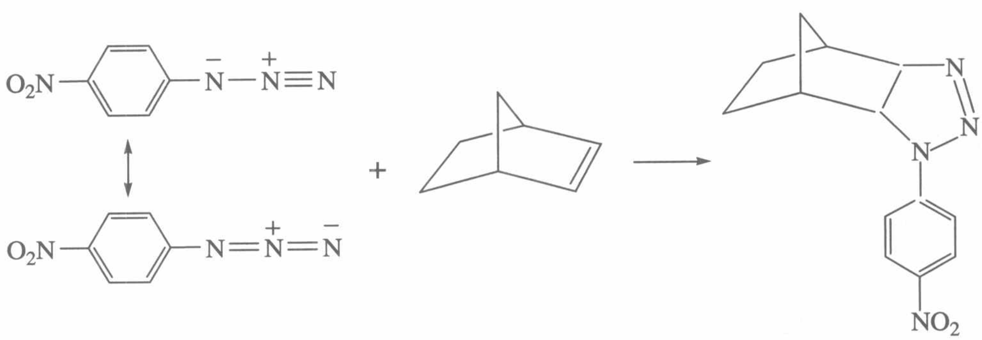
这种反应结果，可能是空间效应起了主要作用。

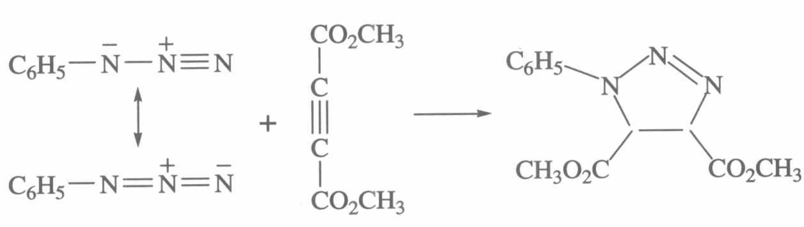
腈氧化物对单取代和1,1-二取代烯烃加成时，除了带有强吸电子取代基外，1,3-偶极体的氧总是进攻双键上取代基较多的碳原子。例如：

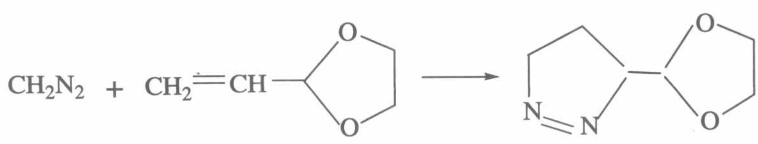


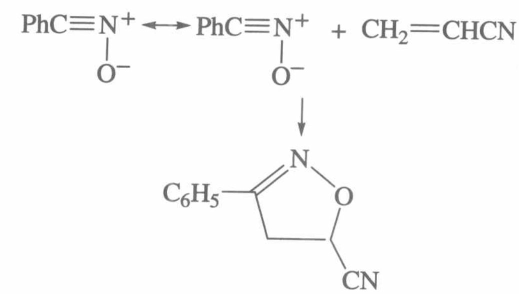
3, 4, 5, 6-四氢吡啶-1-氧化物　　R = CH_3 或 CO_2CH_3

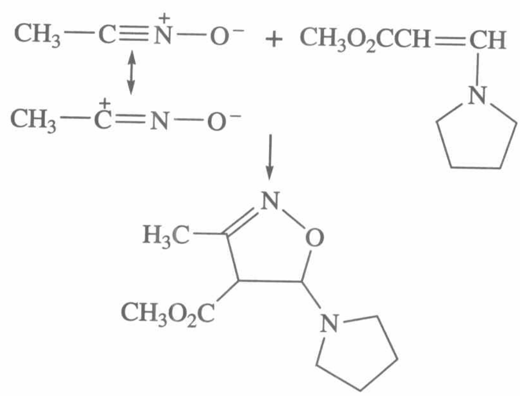
1,3-偶极环加成反应是合成五元杂环化合物的重要方法。例如：











6.5 σ-迁移反应

σ-迁移反应可按σ-键从π体系的一端迁移到另一端后，在π体系中的位置分为[1，j]-迁移和[i ,j] 迁移。[1，j]表示σ-键从π体系的1-位迁移到π体系编号为“j”的原子上（迁移终点），“1”不是迁移的起点；[i，j] 表示在π体系两端的σ-键迁移后σ-键所连接的两个原子的位置。

6.5.1 [1，j]-迁移

（1）氢的σ-迁移

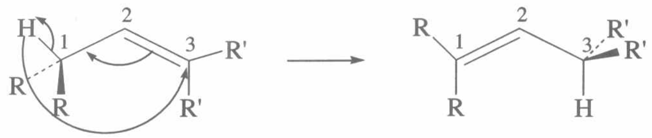
π体系中的氢及其σ-键从π体系的一端迁移到另一端的协同反应，称为σ-氢迁移反应。这类反应可用通式表示如下：

$$R_2\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{C}}-(CH{=}CH)_n-CH{=}CR'_2 \longrightarrow R_2C{=}CH-(CH{=}CH)_n-\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{C}}R'_2$$

在一个π体系的分子轨道中，最简单的σ-氢迁移反应是[1,3]-氢迁移（*n*=0），其立体途径可以有两种选择，即同面（在共轭面的同一侧）*s*（suprafacial）迁移和异面（在共轭面的两侧）*a*（antarafacial）迁移：

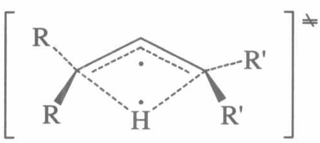


[1, 3]-氢同面迁移



[1, 3]-氢异面迁移

由于 σ-氢迁移在反应历程上同电环化反应相似（通过环状过渡状态），因而该反应也可以用前线轨道理论加以解释。在[1,3]-氢迁移反应中，氢原子由C_1迁移到C_3，涉及C—H 键均裂成一个氢原子的s轨道和一个碳原子的p轨道，反应的过渡状态可以看作由烯丙基游离基和氢原子（1s轨道中有一个电子）所组成，即被迁移的氢原子移动于三个 π 电子体系的烯丙基两端碳原子之间（实际上涉及四个电子体系）。



烯丙基是一个具有三个 p 电子的 π 共轭体系，其分子轨道图形及其能量状态，如图 6-23 所示，其中的 ψ_2 的能量与组合前的p轨道的能量相同，称为非键轨道，非键轨道在中心碳上有一个节面。

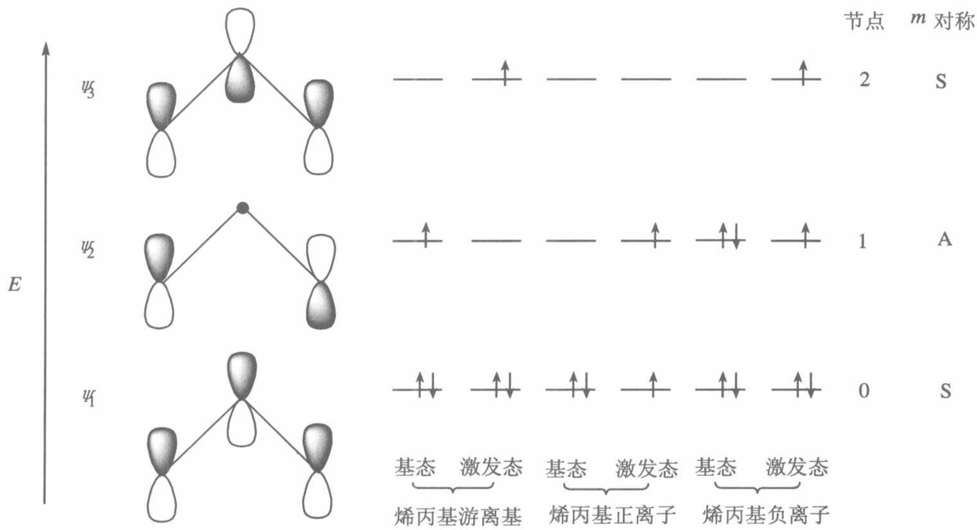


图 6-23 烯丙基型体系的分子轨道及其能量状态

烯丙基型游离基基态的 HOMO 与 π 骨架中碳的数目有关，其两个末端碳从烯丙基游离基→戊二烯基游离基→庚三烯基游离基等的对称性有规则地交替变化，如图 6-24 所示。

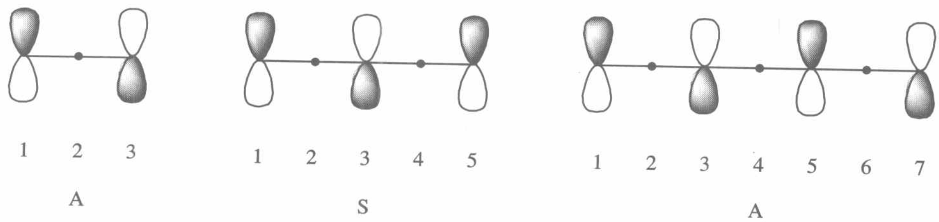


图 6-24　烯丙基型游离基的HOMO

根据前线轨道理论，在加热条件下（在基态时），烯丙基的HOMO 是 ψ_2。根据分子轨道对称守恒原理，σ-氢迁移的实现只有[1,3]-异面迁移时轨道的对称性才是允许的[见图6-25中的（b）]，而同面迁移则是对称性禁阻的，因为氢的s轨道需要和两个相反相 p轨道瓣重叠，因此氢不能和两个碳成键[见图6-25 中的（a）]。但在异面迁移的过渡状态中轨道被高度扭曲，这就需要较高的能量，是协同反应非加热所能活化的。实验表明，实际上并没有观察到这样的[1,3]-异面迁移，因而[1,3]-氢迁移在热反应条件下不能发生。

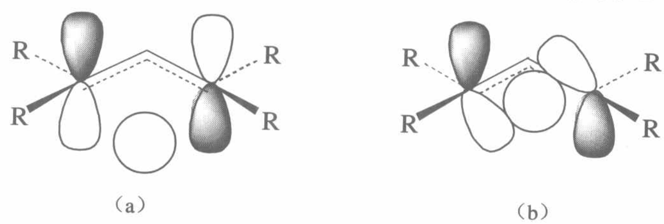


图 6-25　[1, 3]-氢迁移的两种方式的过渡状态

（a）同面迁移，对称性禁阻；（b）异面迁移，对称性允许

然而，在光反应条件下的[1,3]-氢迁移的过渡状态所涉及的HOMO 是激发态的 ψ_3，其两端碳的位相是对称的，因此同面迁移是对称性允许的，如图6-26 所示。

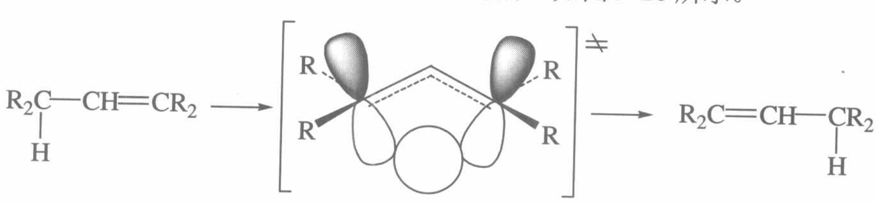


图 6-26　对称性允许的[1, 3]-氢同面迁移（光化学）

当n=1，即 π 体系多一个 π 键时，氢原子迁移变为[1,5]-迁移。根据前线轨道理论，基态时戊二烯基游离基 π 体系的HOMO 为 ψ_3（见图 6-24），同样上面的分析，氢原子的[1,5]-迁移与[1,3]-迁移正好相反，即在加热条件下同面迁移是对称性允许的（见图6-27），而在光照下，异面[1,5]-氢迁移是对称性允许的，但异面迁移反应是困难的。因此，在热反应条件下，[1,5]-氢迁移是较常见的反应。

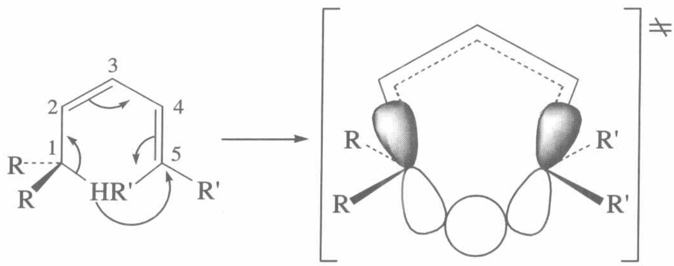
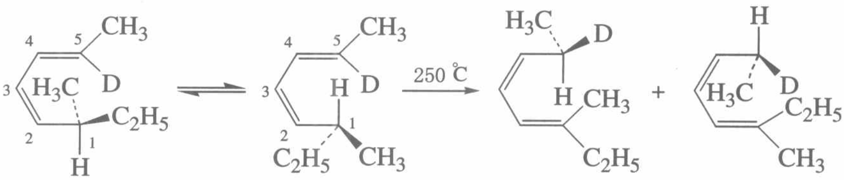


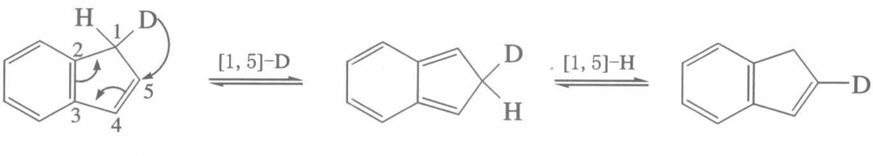
图 6-27　对称性允许的[1, 5]-氢同面迁移（热反应）

上例中的同面 σ-氢迁移虽然不能通过实验证明，但可以通过下式中的两个不同构象体加热生成的混合物的构型（经过仔细测定），来推测反应是同面的[1,5]-氢迁移立体化学过程。



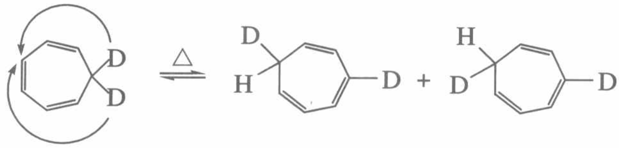
然而，σ-氢迁移的重排反应是否发生，除分子轨道对称性的要求外，体系的几何形状也是一个决定因素。例如，[1,3]-异面迁移和[1,5]-异面迁移几乎不能发生，因为它们要求 π 骨架扭曲成一个非平面，结果造成体系能量的增高。因此，[1,3]- σ氢迁移和[1,5]- σ氢迁移反应仅限于同面迁移。

下面的3-氘代茚在加热条件下重排生成2-氘代茚，是经过氘的同面[1,5]-迁移来实现的：



实验证明，[1,5]-氢迁移优先于[1,3]-氢迁移，因为在加热条件下，[1,5]-氢迁移是同面的，而[1,3]-氢迁移则是异面的，异面迁移是困难的。

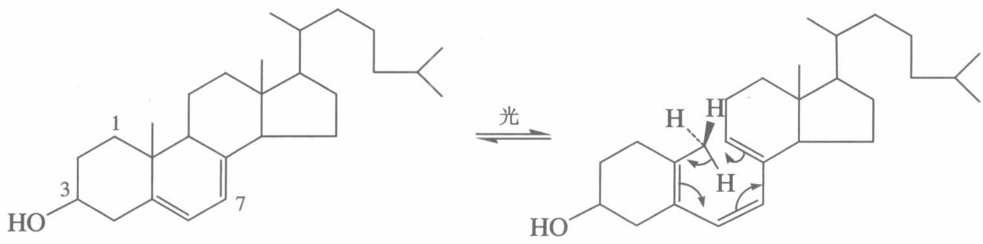
由重氢标记的环庚三烯（$n = 2$）在加热条件下发生[1,5]-D 迁移（同面），但未见[1,3]或 [1,7]- σ迁移（异面）：



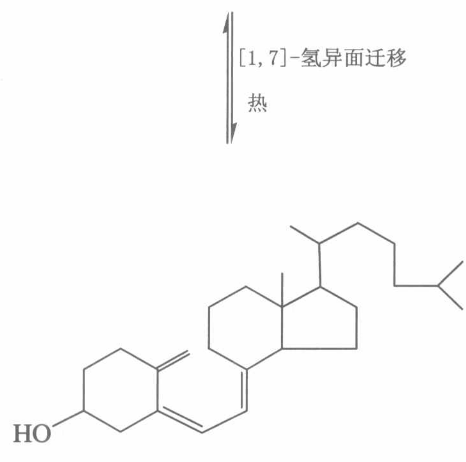
但在光照反应条件下，[1,7]- σ迁移是允许的，因为是同面的：



当n=2 时，在加热条件下，[1,7]-氢异面迁移也是可以实现的。例如7-脱氢胆甾醇通过光照顺旋开环后再经加热，便发生异面的[1,7]-氢迁移：



7-脱氢胆甾醇　　　　前胆钙化甾醇



胆钙化甾醇（维生素D_3）

这是由于n=2 时，π骨架较大，产生的过渡状态扭曲程度要小得多，因此同面迁移和异面迁移的立体化学只与轨道的对称性有关，即[1,7]-氢是异面迁移，[1,9]-氢是同面迁移。

（2）烷基的σ-迁移

与氢的迁移类似，烷基也可以发生迁移。但碳原子的σ-迁移比氢原子的σ-迁移要复杂得多，即出现迁移基团立体化学问题。在烷基的[1,3]-迁移中（见图6-28），由于在过渡状态中碳原子的p轨道的另一瓣与C_3的p轨道同侧的一瓣位相相同，因此根据分子轨道对称守恒原理，在加热条件下（基态时），异面迁移是对称性允许的。当异面迁移时，必须改变p轨道的位相，即碳原子必须旋转90° 后与π体系两端的p轨道作用（p轨道的同一个瓣与π体系两端作用是对称性禁阻的），形成新的C—C键时，迁移基团的构型发生转化。

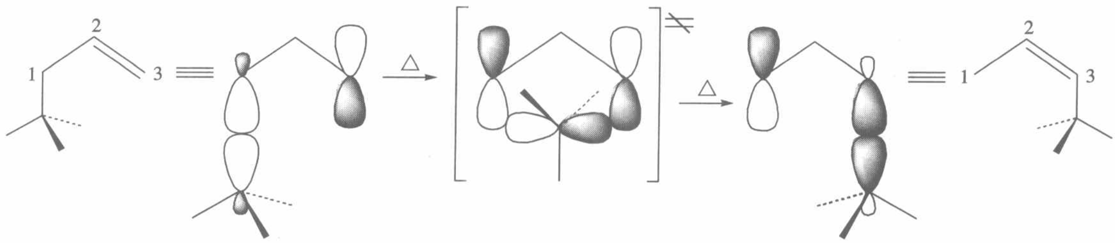
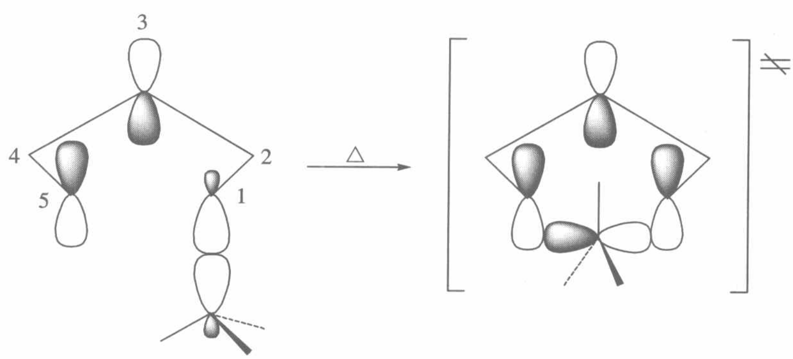


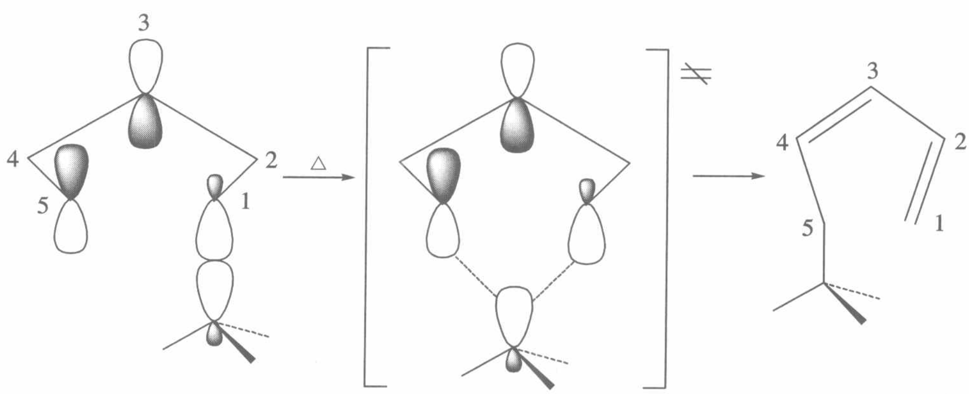
图 6-28　碳原子的[1,3]-迁移

在过渡状态中，碳原子旋转90°后,其轨道的两半与π体系作用，再旋转90°得到产物

在烷基的[1,5]-迁移中（见图6-29）,若碳原子p轨道的两个不同的瓣与π体系的两端成键，则异面迁移是对称性禁阻的；若碳原子上的同一个瓣与π体系两端同面成键，则对称性是允许的，并且迁移基团中的构型保持不变。因此，烷基的[1,5]-碳迁移必须保持原来的构型。



异面构型转化，禁阻



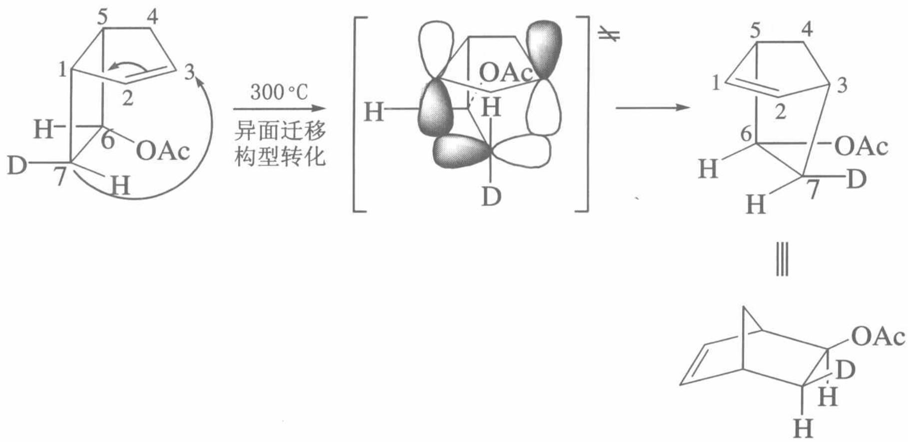
同面构型保持，允许

图 6-29　碳原子的[1,5]-迁移

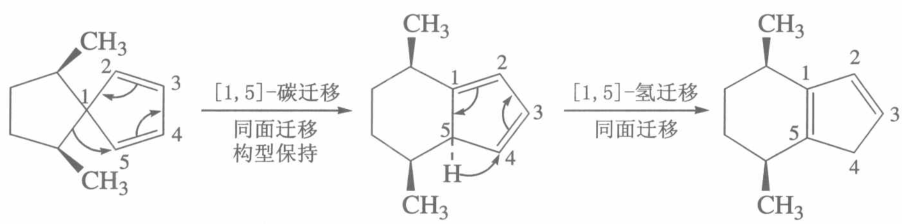
碳原子的构型转化对称性是禁阻的，碳原子的构型保持对称性是允许的

例如，氘标记的二环[3,2,0]-3-庚烯-6-醋酸酯在加热条件下，异面[1,3]-碳迁移生成外型莰烯醋酸酯（外型-降冰片烯），在反应过程中，迁移的C_7的构型发生了转化，即从R 转化

成S。



下列热反应先是通过[1,5]-碳迁移，然后再[1,5]-氢迁移完成的（C_6构型保持不变）：



综上所述，根据分子轨道对称守恒原理，[1,3]-σ迁移、[1,5]-σ迁移和[1,7]-σ迁移反应的选择规律总结于表6-7中。

表6-7 [1,3]、[1,5]和[1,7]-σ迁移反应选择规律

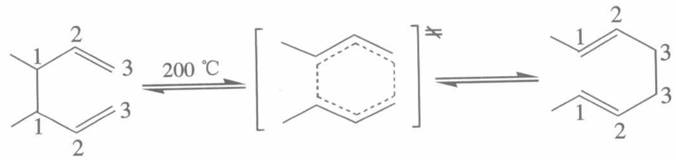
迁移类型 [1+j]	迁移原子	π电子数	基态热化学反应	激发态光化学反应
[1,3]	氢	4n	异面迁移	同面迁移
	碳	4n	异面迁移（构型转化）	同面迁移（构型保持）
[1,5]	氢	4n+2	同面迁移	异面迁移
	碳	4n+2	同面迁移（构型保持）	异面迁移（构型转化）
[1,7]	氢	4n	异面	同面
	碳	4n	异面（构型转化）	同面（构型保持）

6.5.2 [i，j]-迁移

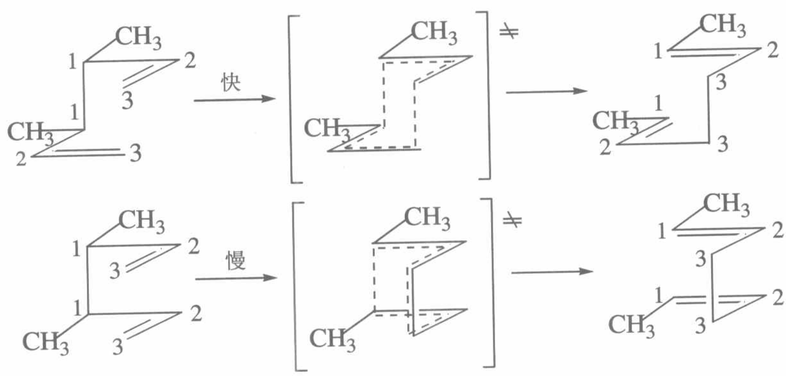
最重要的[i，j]-σ迁移反应是人们所熟悉的Cope重排反应和Claisen重排反应，它们都属于[3,3]-σ热迁移反应。

（1）Cope重排

碳-碳键迁移的最典型例子是 Cope 重排反应：



Cope 重排反应是一个[3,3]-σ迁移反应。在Cope 重排反应中，1,1 间的C —C σ键断裂，3,3 间的C —C σ键生成，即1,1 位的σ键迁移到3,3 位上去，同时伴随体系中 π键 的 移位，即双键从2,3、2,3 位转移到1,2、1,2 位，是一个通过具有两个烯丙基游离基型的六元环过渡状态的协同反应，并且具有立体专一性。例如，3,4-二甲基-1,5-己二烯分子中有两个相同的手性碳，它的内消旋体进行的热反应可能得到的几何异构体有三种（即顺-顺、顺-反 、反-反），而实际上只得到其中的反-反异构体（97.3%），说明反应的过渡状态为椅式构象，并且分子内部重新调整各个键而且保持原来空间位置。



在Cope 重排的过渡状态中，可以有椅式和船式两种构象，如图6-30 所示，由于船式构象的前线轨道在C_2和 C_2' 之间的p轨道有一个反键（反位向）的相互作用，而椅式构象的这两个轨道相距较远，所以椅式构象的过渡状态的能量较低，故Cope 重排以椅式构象过渡状态为优先构象。

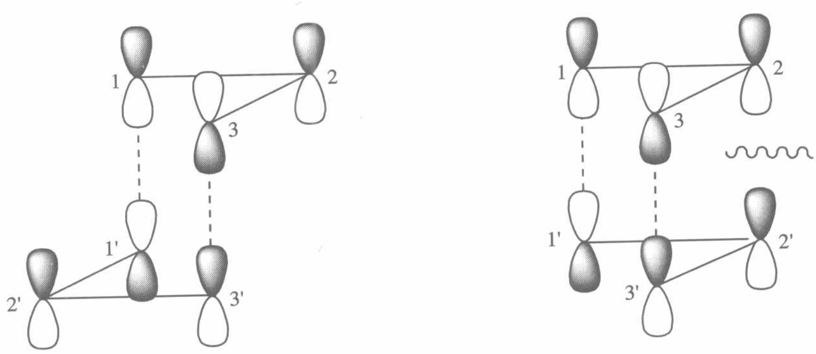


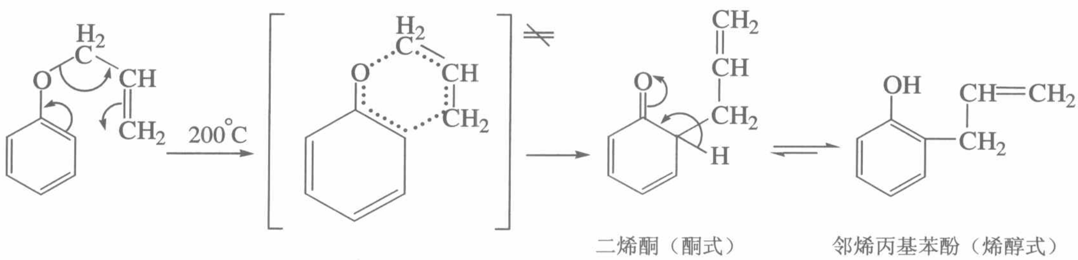
图6-30　Cope重排的过渡状态

（2）Claisen 重排

Claisen 重排与Cope 重排相似，也是[3,3]-迁移反应，所不同的是Claisen 重排的碳链中含有氧原子：



最著名的例子是烯丙基芳基醚加热时可以发生重排，生成邻烯丙基苯酚，即烯丙基迁移到邻位碳原子上。



Claisen 重排反应也是一个协同过程，其中包括的过渡状态（见图6-31）也是椅式构象占优势的六元环。在过渡状态中，两个前线分子轨道进行同面-同面相互作用，遵守分子轨道对称性守恒原理。

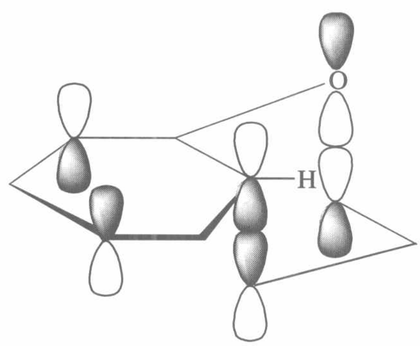
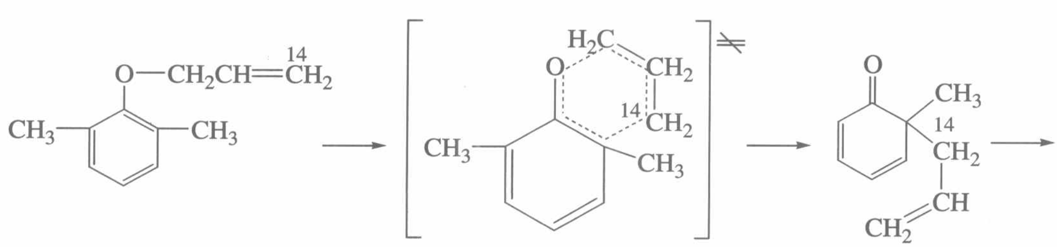
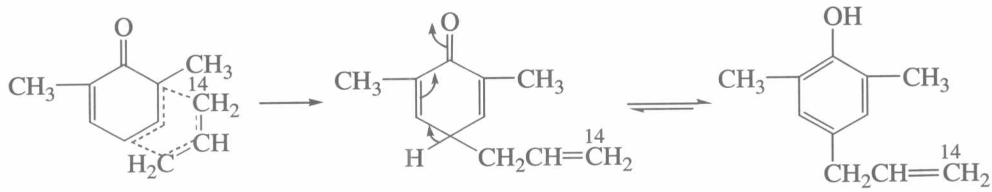


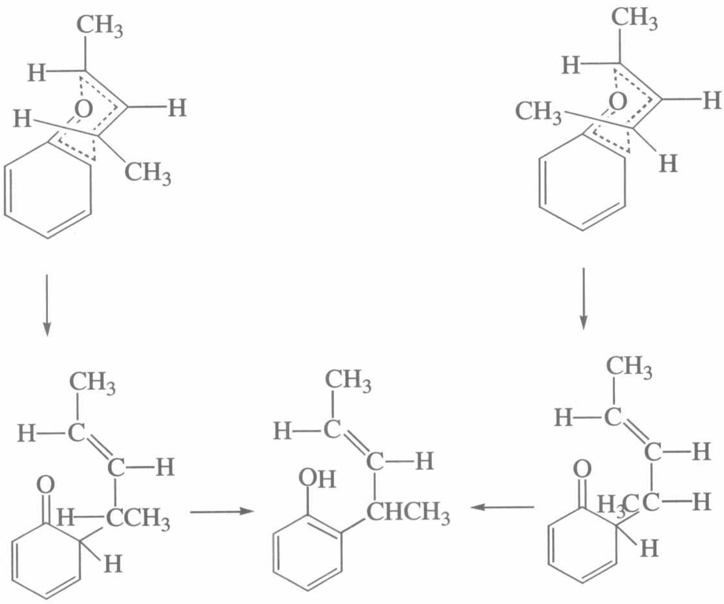
图 6-31 Claisen重排中的过渡状态

当苯环的两个邻位被取代基占据时，邻位烯醇化便不能发生，而得到对位酚化合物。此过程是由烯丙基两次连续重排通过[3,3]-迁移来实现的，这可由烯丙基标记试验，即位置出现两次反转的现象得到证实：





Claisen 重排的立体化学研究表明，新形成的双键具有反式的构型，不管原来的烯丙基双键是顺式的还是反式的。这是因为两种异构反应物在椅式过渡状态中甲基倾向于平伏键取向，故导致两者的产物的双键都是反式的。

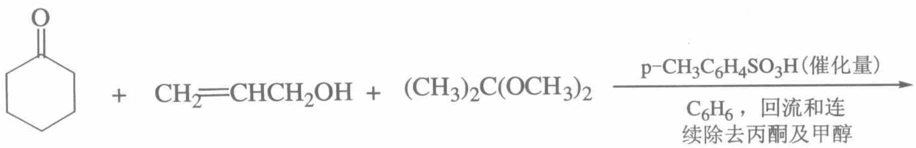


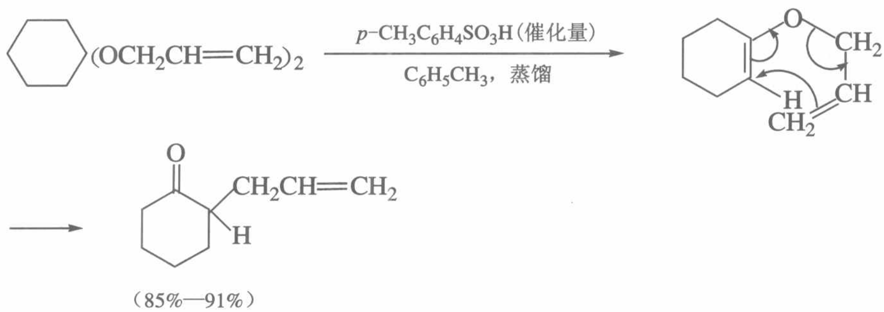
[i，j]-迁移的选择规则见表6-8。

表6-8　[i，j]-迁移的选择规则

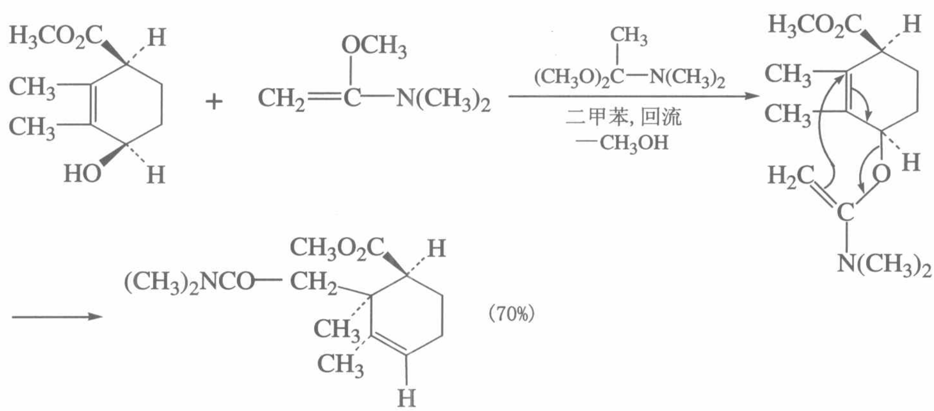
[i，j]	π 电子数	热反应	光反应
[3,3]	4n+2	s — s a — a	s — a a — s

Claisen 重排反应为将烷基引到羰基官能团的 α-位提供了一个好的间接方法，在有机合成上具有重要意义。例如：

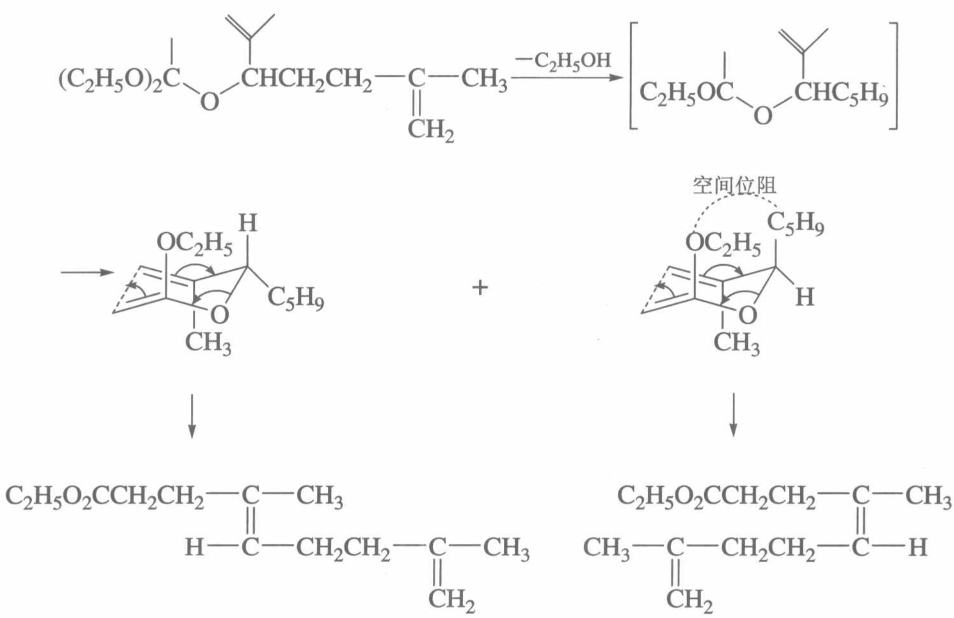




(OCH2CH═CH2)2
p-CH3C6H4SO3H(催化量)
C6H5CH3，蒸馏
CH2CH═CH2
(85%—91%)



H3CO2C
HO
OCH3
CH2═C—N(CH3)2
(CH3O)2C—N(CH3)2
二甲苯, 回流
—CH3OH
N(CH3)2
(CH3)2NCO— CH2
CH3O2C
(70%)



(C2H5O)2C
CHCH2CH2—C—CH3
—C2H5OH
C2H5OC
CHC5H9
空间位阻
OC2H5
C5H9
C2H5O2CCH2CH2—C—CH3
H—C—CH2CH2—C—CH3
CH3—C—CH2CH2—C—H

(97%) (3%)

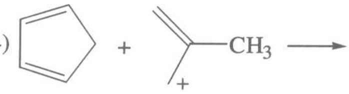
思　考　题

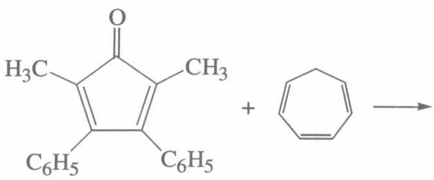
1. 完成下列反应：

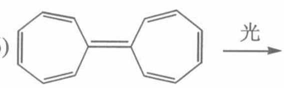
(1) $R-C\equiv\overset{+}{N}-\overset{-}{O} + R'-C\equiv C-R'' \longrightarrow$

(2) $H-C\equiv CCO_2CH_3 \xrightarrow{CH_2N_2}$

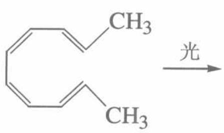
(3) $C_6H_5-C\equiv\overset{+}{N}-\overset{-}{O} + C_6H_5-C\equiv CCO_2H \longrightarrow$

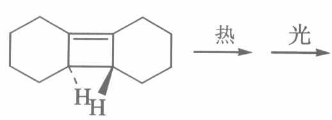
(4) 

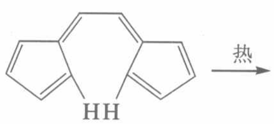
(5) 

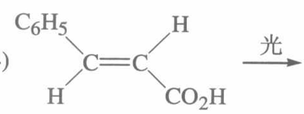
(6) 

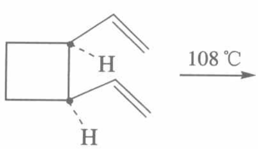
2. 写出下列产物的结构：

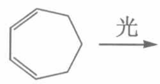
(1) 

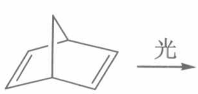
(2) 

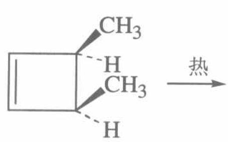
(3) 

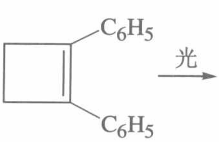
(4) 

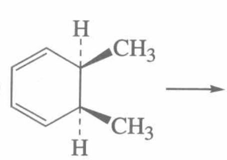
(5) 

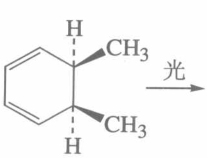
(6) 

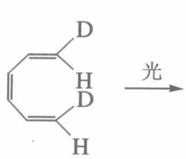
(7) 

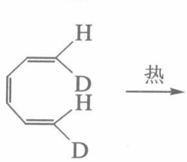
(8) 

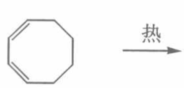
(9) 

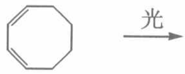
(10) 

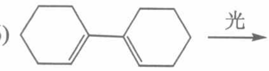
(11) 

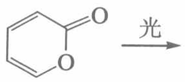
(12) 

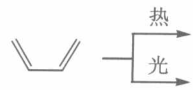
(13) 

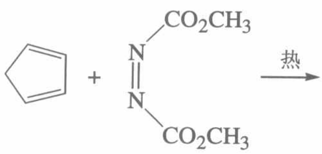
(14) 

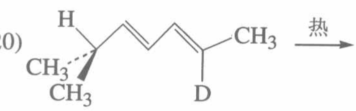
(15) 

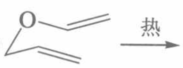
(16) 

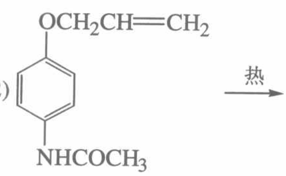
(17) 

(18) 2 

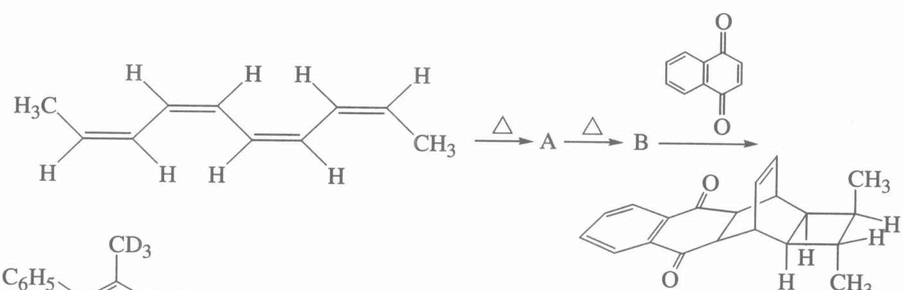
(19) 

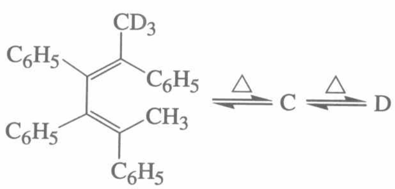
(20) 

(21) 

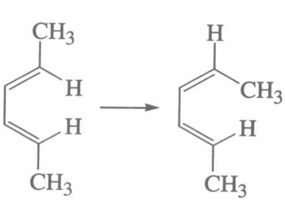
(22) 

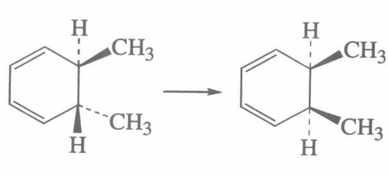
3. 请指出下列反应中化合物 A → D 的结构：

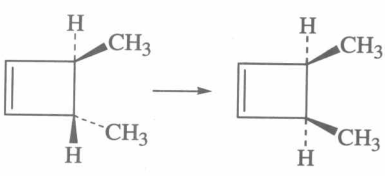
(1) 

(2) 

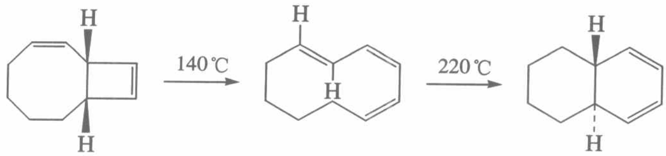
4. 完成下列转化：

(1) 

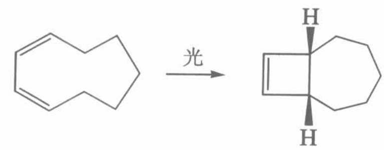
(2) 

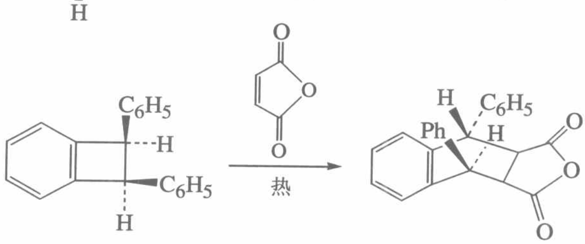
(3) 

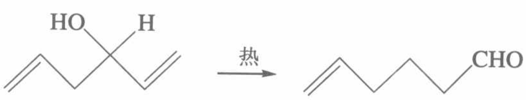
5. 试说明下列反应从反应物到产物的过程：

(1) 

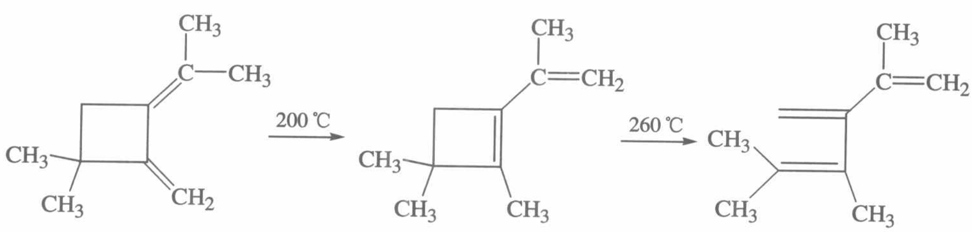
(2) 

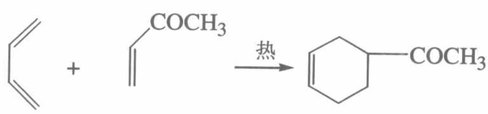
(3) 

(4) 

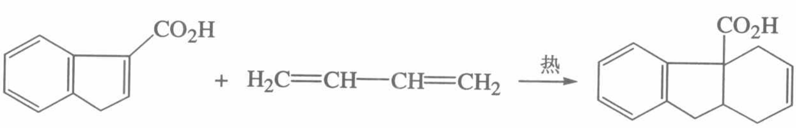
(5) 

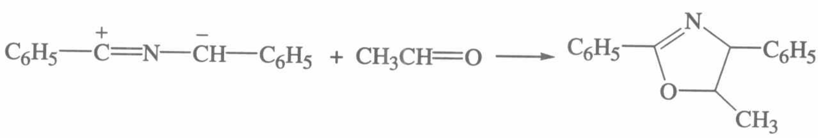
6. 指出下列周环反应的类型，并说明其反应规律：

(1) 

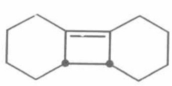
(2) 

(3) 

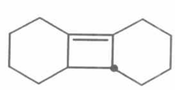
(4) 

(5) 

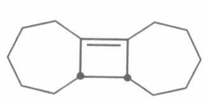
7. 预言下面热电环化反应的产物和立体化学：



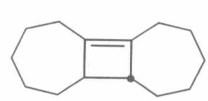
(Ⅰ)



(Ⅱ)



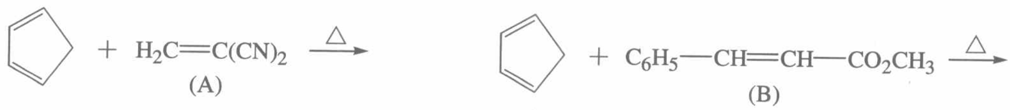
(Ⅲ)



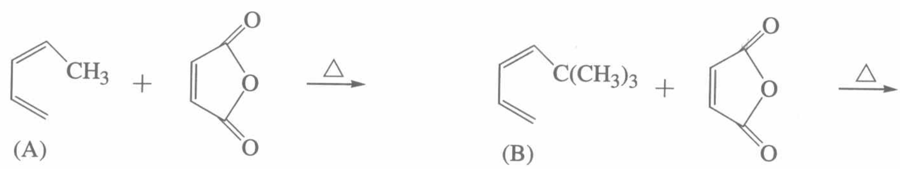
(Ⅳ)

为什么能得到以下的反应速率：（Ⅱ），（Ⅳ）>>（Ⅰ），（Ⅲ）？

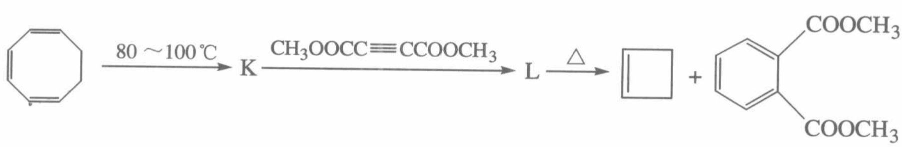
8. 写出下列反应产物，并比较各组中反应物的反应活性大小，同时扼要加以说明：

(1)


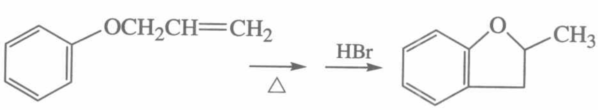
(2)

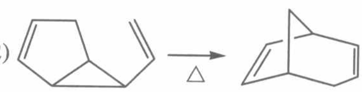

(3)


9. 写出下列反应产物的立体化学结构，并说明各反应所发生的过程：

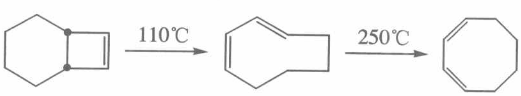


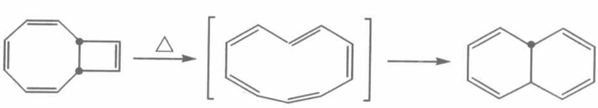
10. 试写出下面反应的机理：

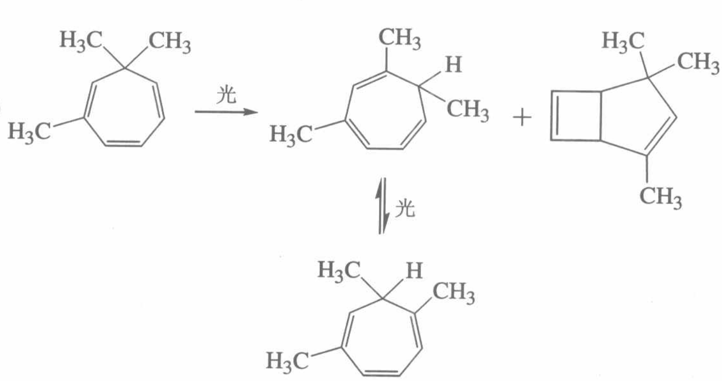
(1)


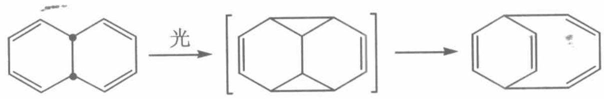
(2)


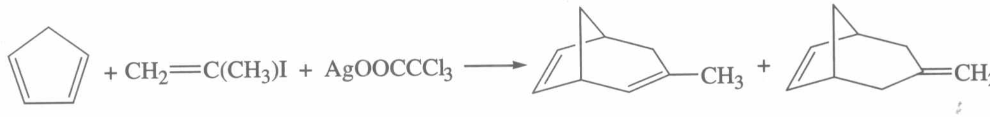
11. 试说明下面所示各转变所发生的协同反应类型：

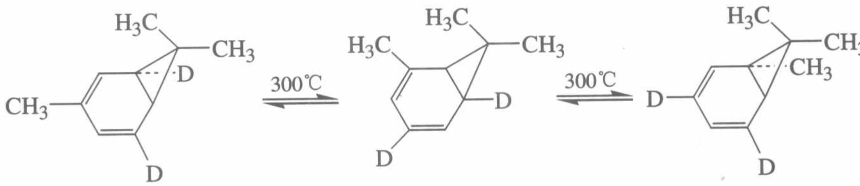
(1)


(2)


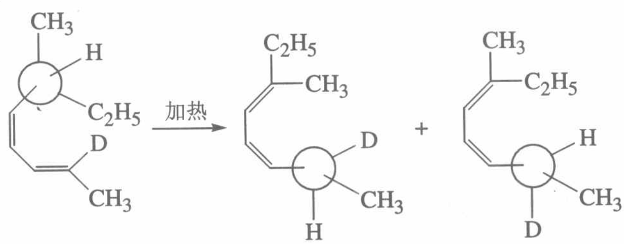
(3)


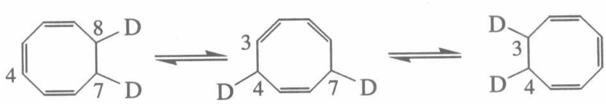
(4) 

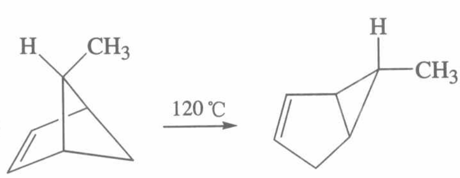
(5) 

(6) 

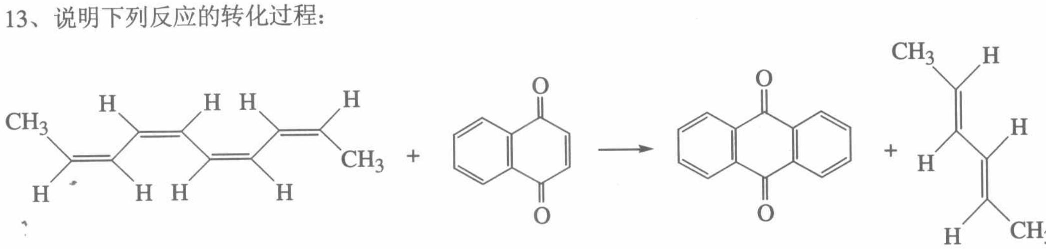
12. 试说明下列反应为什么具有高度的立体专一性或区域选择性？

(1) 

(2) 

(3) 

13、说明下列反应的转化过程：



主要参考文献

1 王积涛. 高等有机化学. 北京：人民教育出版社，1981.

2 徐光宪. 物质结构（上册）. 北京：人民教育出版社，1961.

3 高振衡. 物理有机化学（上下册）. 北京：人民教育出版社，1985.

4 俞凌羽中. 基础理论有机化学. 北京：人民教育出版社，1981.

5 恽魁宏等. 高等有机化学. 北京：高等教育出版社，1988.

6 福井谦一. 化学反应与电子轨道. 李荣森译. 北京：科学出版社，1985.

7 Andrew Streitwieser， Clayton Jr E. Heathcock H. Introdution To Organic Chemistry.

8 Carey F. A. Sundberg R. J. Advanced Organic Chemistry（Part A：Structure and Mechanisms）Plenum. Press，New York，1977.

9 Carey F. A. R. J. Sundberg Advanced Organic Chemistry（Part B：Reactions and Synthesis）. Plenum Press，New York，1977.

10 House H. O. Modern Synthetic Reactions，Second edition.

11 Huang R. L. Goh S.H. HOng，S. The Chemistry of Radicals，Edward Arnold，1974.

12 KirK-Othmer，Eneyclopedia of Chmical Technology. Esterification，Ester，Organic，1983，9:

13 Lebedev N. N. Chemistry and Technology of Organic and Petrochemical Synthesis，Mir Publishers，1984（1）.

14 March J. Advanced Organic Chemistry（Reactions，Mechanisms and Structure）. McGraw-Hill Inc. 2nd ed. 1977.

15 William H. Reusch, An Introduction To Organic Chemistry， Michigan State University.

[General Information]
书名=有机化学反应类型概论
作者=张湛赋，刘新民，郭丽华编著
页数=352
SS号=11990948
DX号=
出版日期=2005.8
出版社=海洋出版社

（3）酯缩合反应
4.2.3　氢负离子与羰基的亲核加成反应
（1）络合金属氢化物的亲核加成
（2）Meerwein—Pondorf—Verley反应
（3）Cannizzaro反应
4.2.4　α，β—不饱和醛、酮的亲核加成反应
（1）反应历程
（2）影响1,2—加成和1,4—加成产物比例的因素（反应物结构、亲核试剂及温度）
思考题
第5章　分子重排反应
5.1　亲核重排反应
5.1.1　涉及碳正离子的重排反应
（1）Pinacol重排
（2）Wagner-Meerwein重排
（3）Demyannov重排
5.1.2　涉及碳烯中间体的Wolff重排
5.1.3　涉及缺电子氮的重排
（1）Hofmann重排（Curtius重排，Schmidt重排，Lossen重排）
（2）Beckmann重排
5.1.4　涉及缺电子氧的重排
（1）Baeyer-Villiger重排
（2）烃基氢过氧化物重排
5.2　亲电重排反应
5.2.1　Stevens重排
5.2.2　Wittig重排
5.2.3　Favorskii重排
5.3　芳香重排反应
5.3.1　Fries重排
5.3.2　联苯胺重排
5.3.3　Fischer合成
5.4　游离基重排反应
5.4.1　1,2—芳基重排
5.4.2　1,2—卤重排
思考题
第6章　周环反应
6.1　周环反应和分子轨道对称守恒原理
6.1.1　周环反应及其分类
（1）电环化反应
（2）环加成反应
（3）σ—迁移反应
6.1.2　分子轨道对称守恒原理

6.2　π电子体系的分子轨道对称性和前线轨道理论

6.2.1　π电子体系的分子轨道和对称性

6.2.2　前线轨道理论

6.3　电环化反应

6.3.1　［4n+2］π电子体系的电环化反应

6.3.2　［4n］π电子体系的电环化反应

6.3.3　［4n］和［4n+2］π电子体系的开环反应

6.3.4　轨道能级相关图

6.4　环加成反应

6.4.1　环加成反应选择规律

6.4.2　Diels-Alder反应

（1）Diels-Alder反应的立体化学

（2）Diels-Alder反应的活泼性和区域选择性

6.4.3　1,3—偶极［3+2］环加成

6.5　σ—迁移反应

6.5.1　［1,j］—迁移

（1）氢的σ—迁移

（2）烷基的σ—迁移

6.5.2　［i,j］—迁移

（1）Cope重排

（2）Claisen重排

思考题